

# Principes de tératologie humaine : Exposition aux médicaments, aux produits chimiques et aux agents infectieux

Le présent consensus a été examiné par les comités sur la génétique et sur les maladies infectieuses, et approuvé par le comité exécutif de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

## AUTEUR PRINCIPAL

R. Douglas Wilson, MD, MSc, FRCSC, Philadelphie (PA)

## COMITÉ SUR LA GÉNÉTIQUE

R. Douglas Wilson (président), MD, MSc, FRCSC, Philadelphie (PA)

Victoria M. Allen, MD, MSc, FRCSC, Halifax (N.-É.)

Claire Blight, inf. aut., Halifax (N.-É.)

Alain Gagnon, MD, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

Jo-Ann Johnson, MD, FRCSC, Calgary (Alb.)

Sylvie Langlois, MD, FRCPC, Vancouver (C.-B.)

Anne Summers, MD, FRCPC, Toronto (Ont.)

Philip Wyatt, MD, PhD, North York (Ont.)

## COMITÉ SUR LES MALADIES INFECTIEUSES

Deborah M. Money (présidente) MD, Vancouver (C.-B.)

Marc Boucher, MD, Montréal (Québec)

Andrée Gruslin, MD, Ottawa (Ont.)

Catherine Jane MacKinnon, MD, Brantford (Ont.)

Caroline Paquet, sage-femme aut., Trois-Rivières (Québec)

Julie van Schalkwyk, MD, Vancouver (C.-B.)

Howard Ronald Cohen, MD, Toronto (Ont.)

Marc Steben, MD, Montréal (Québec)

Thomas Wong, MD, Ottawa (Ont.)

Mark Harris Yudin, MD, Toronto (Ont.)

**Key Words:** Teratogens, pregnancy, birth defects, disruption, medications, drugs, viral infections, risk

## Résumé

**Objectif :** Fournir une mise à jour sur la tératologie en ce qui a trait aux effets des infections et des médicaments d'ordonnance et en vente libre sur la grossesse.

**Options :** Le présent consensus se limite aux principes de tératologie et aux expositions possibles courantes pendant la grossesse.

**Résultats :** Des recherches ont été menées dans Medline et dans des manuels afin d'en tirer les données, publiées avant juin 2006, portant sur les risques tératologiques associés à l'exposition à des médicaments. Le présent document constitue un résumé de ces données.

**Avantages, désavantages et coûts :** Le présent consensus offre aux praticiens un résumé des renseignements portant sur les risques tératologiques associés à l'exposition à des médicaments, à des produits chimiques et à des agents infectieux pendant la grossesse.

J Obstet Gynaecol Can, vol. 29, n° 11, 2007, p. 918-926

## INTRODUCTION

La tératologie est l'étude du développement fœtal anormal. Parmi les catégories d'exposition tératogène pendant la grossesse, on trouve l'exposition à des médicaments et à des produits chimiques, l'exposition à des agents infectieux, l'exposition à des agents physiques (p. ex. rayonnement ionisant, facteurs mécaniques et chaleur) et l'exposition à des facteurs maternels ou métaboliques (p. ex. diabète et phénylcétonurie). Le présent consensus résume les facteurs fœtaux et maternels associés aux expositions courantes à des médicaments / produits chimiques (Tableau 1) et à des agents infectieux (Tableau 2) pendant la grossesse; il ne prétend pas être exhaustif, mais vise plutôt à être une ressource à consultation rapide à des fins cliniques et pédagogiques.

En Amérique du Nord, près de 50 % de toutes les grossesses ne sont pas planifiées<sup>1</sup> et les femmes dont les grossesses sont accidentelles et inattendues sont plus

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

susceptibles d'être exposées à une vaste gamme d'agents tératogènes potentiels<sup>2,3</sup>. Un récent sondage mené auprès de femmes enceintes a indiqué que les grossesses accidentelles sont associées à un risque d'exposition tératogène pendant la grossesse supérieur à celui que l'on constate dans le cas des grossesses planifiées (alcool : RR, 1,9; IC à 95 %, 1,5–2,5; médicaments : RR, 3,0; IC à 95 %, 2,0–4,5; tabagisme : RR, 1,5; IC à 95 %, 1,0–2,3; rayons X, 2,9; IC à 95 %, 1,1–7,2; quelque exposition que ce soit : RR, 2,0; IC à 95 %, 1,6–2,4)<sup>4</sup>.

Il a été démontré que la sensibilité à la rubéole, à la rougeole et aux oreillons chez les femmes enceintes était de 9,4 %, de 16,5 % et de 16,3 %, respectivement. La sensibilité à au moins un de ces virus était de 32,6 %; toutefois, seules 1,7 % de ces femmes couraient des risques en ce qui concerne ces trois virus<sup>5</sup>. Le risque de base en ce qui concerne les anomalies fœtales majeures identifiées à la naissance est estimé à 3 %. À l'âge de cinq ans, le risque d'anomalies majeures passe à 4,5 %. L'étiologie de ces anomalies congénitales est inconnue dans plus de 50 % des cas anormaux. Il n'est pas rare qu'une grossesse soit exposée à de multiples facteurs de risque tératogènes; ainsi, il s'avère complexe d'offrir des conseils précis en ce qui concerne le risque. Le présent consensus est axé sur les effets / anomalies structurelles fœtales et ne tient pas compte des complications associées aux étiologies infectieuses ou aux issues obstétricales (telles que la rupture prématurée des membranes et le travail ou l'accouchement préterme).

### ABRÉVIATIONS

AM	Arriération mentale
ATN	Anomalie du tube neural
BPC	Biphényles polychlorés
CC	Cardiopathie congénitale
CMV	Cytomégalovirus
DES	Diéthylstilbestrol
ETCAF	Ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale
FL+FP	Fente labiale plus/moins fente palatine
GI	Gastro-intestinal
GU	Génito-urinaire
IC	Intervalle de confiance
ISRS	Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine
OMS	Organisation mondiale de la santé
RCIU	Retard de croissance intra-utérin (poids de naissance < 5 <sup>e</sup> percentile)
RR	Risque relatif
SNC	Système nerveux central
TORCH	Toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus, herpès simplex
USFDA	United States Food and Drug Administration

### PRINCIPES DE TÉRATOLOGIE HUMAINE

1. La caractérisation des expositions tératogènes met en jeu l'agent en question, sa dose, l'âge gestationnel et d'autres facteurs, tels que la sensibilité génétique (Tableau 3)<sup>6</sup>.
2. La caractérisation des effets tératogènes comprend les effets généraux (tels que les altérations de la morphogenèse ou de la fonction du SNC), le décès, le retard de croissance qui se révèle pendant la période prénatale, les effets particuliers (tels que la carcinogenèse et les syndromes reconnaissables), l'ampleur du risque (absolu, relatif) et le diagnostic prénatal (techniques effractives et non effractives) (Tableau 4)<sup>6</sup>.
3. Cinq catégories de rapport « avantage pour la mère-risque pour le fœtus », en ce qui concerne l'exposition aux médicaments, ont été élaborées par la USFDA (A, B, C, D, X)<sup>7</sup>. Toutes catégories confondues, la littérature fournie par le fabricant pour certains médicaments mentionne des avertissements en ce qui concerne l'exposition fœtale; ces médicaments portent la mention « m » dans le Tableau 1.
  - **Catégorie A** : Les études comparatives menées chez les femmes n'ont pas permis de démontrer l'existence d'un risque pour le fœtus au cours du premier trimestre; de plus, la possibilité d'un tort fœtal semblait ténue.
  - **Catégorie B** : Deux situations possibles : 1) bien que les études génésiques menées chez l'animal n'aient pas démontré l'existence de risques pour le fœtus, aucune étude comparative menée auprès de femmes enceintes n'a été signalée; 2) les études génésiques menées chez l'animal ont indiqué l'existence d'un effet indésirable qui n'a toutefois pas été confirmé dans le cadre d'études comparatives menées au cours du premier trimestre chez des femmes enceintes.
  - **Catégorie C** : Deux situations possibles : 1) bien que les études menées chez l'animal aient indiqué l'existence d'effets indésirables pour le fœtus, aucune étude comparative n'a été signalée; 2) on ne dispose d'aucune étude sur le sujet, que ce soit chez la femme ou l'animal. Les médicaments en question ne devraient être administrés que si leurs avantages potentiels justifient les risques potentiels pour le fœtus.
  - **Catégorie D** : Bien que l'on dispose de résultats démontrant l'existence d'un risque pour le fœtus humain, les avantages des médicaments en question pour les femmes enceintes peuvent s'avérer acceptables malgré le risque.

**Tableau 1 Médicaments / produits chimiques**

Agent / médicament / produit chimique	Catégorie de risque	Effets sur le fœtus	Risques pour le fœtus	Risques pour la mère
<b>Médicaments d'ordonnance ou drogues illicites</b>				
Éthanol <sup>6,8,18-20</sup>	D/X	ETCAF:RCIU, AM, microcéphalie, faciès caractéristique, CC, articulations, squelette, peau	40 % de risque d'ETCAF 6 consommations /jour	–
Cocaïne <sup>6,8,18</sup>	C/X	RCIU, infarctus cérébral, atésie intestinale, cœur, membres, faciès, tractus GU, perturbation vasculaire	Mort fœtale	Décollement placentaire
Toluène <sup>6</sup>	X	Embryopathie au toluène semblable à l'ETCAF	Inhalation maternelle équivalant à de 10–100 fois celle qui est attribuable à l'exposition professionnelle	–
<b>Antimicrobien</b>				
Tétracycline <sup>6,8,18</sup>	D	Hypoplasie de l'émail dentaire, décoloration des dents de lait	Risque au cours du 2 <sup>e</sup> et du 3 <sup>e</sup> trimestre	–
<b>Amnioglycoside<sup>6,8,18</sup></b>				
Streptomycine	Dm	Perte auditive – dans de rares cas, en présence d'une exposition prolongée à de fortes doses	Risque principalement au cours du 2 <sup>e</sup> et du 3 <sup>e</sup> trimestre	–
Kanamycine	D			
Gentamycine	C			
Vancomycine	Bm			
Fluconazole <sup>6,8,21</sup>	Cm	Brachycéphalie, fente palatine, arthrogrypose, CC	Risque au cours du premier trimestre	Prise en charge de la coccidioïdomycose, forte dose
Efavirenz <sup>6,8</sup>	Cm/D	Anencéphalie, spina bifida	Risque au cours du premier trimestre	–
Métronidazole <sup>8</sup>		Aucune donnée indiquant des anomalies	–	–
<b>Fluoroquinolones<sup>8</sup></b>				
		Altération de la formation du cartilage dans le cadre d'études chez l'animal	Pendant toute la grossesse	–
Triméthoprim-sulaméthoxazole <sup>8</sup>		Altération de la conjugaison de la bilirubine	3 <sup>e</sup> trimestre	–
<b>Anticancéreux</b>				
Antagoniste de l'acide folique <sup>6,7,18</sup>	Xm	Risque accru d'avortement spontané, anomalies craniofaciales, anomalies squelettiques, anomalies réductionnelles des membres, ectrodactylie, RCIU, mortinaissance, décès néonatal	30 % de risque dans le cas d'une exposition au cours du 1 <sup>er</sup> trimestre	–
Méthotrexate	Dm		(méthotrexate)	–
Aminoptérine	Dm			
Agents alcoylants <sup>6,8</sup>	Dm		Hausse probable du risque dans le cas d'une exposition au cours du 1 <sup>er</sup> trimestre	
Busulfan		RCIU, microphthalmie, fente palatine, anomalies GU, anomalies réductionnelles des membres		
Chlorambucil				
Cyclophosphamide				
<b>Anticonvulsivants</b>				
Phénytoïne (hydantoïne) <sup>6,8,18,22</sup>	D	RCIU, arriération mentale, microcéphalie, faciès, cœur, ongles / phalanges distales hypoplasiques, neuroblastome (risque accru)	10 % syndrome 30 % effet de l'exposition	La prédisposition génétique affecte le métabolisme
Carbamazépine <sup>6,8,18,22</sup>	Dm	ATN lombosacrée (1 %), faciès, hypoplasie des ongles, microcéphalie, RCIU, retard du développement	Exposition au cours du 1 <sup>er</sup> trimestre	–

*suite au verso*

**Tableau 1 Médicaments / produits chimiques (suite)**

Agent / médicament / produit chimique	Catégorie de risque	Effets sur le fœtus	Risques pour le fœtus	Risques pour la mère
Acide valproïque <sup>6,8,18,22</sup>	Dm	ATN lombosacrée (1 %), Embryofœtopathie au valproate possible	Exposition au cours du 1 <sup>er</sup> trimestre	Le métabolisme du médicament chez la mère modifie le risque
Triméthadione <sup>6,8,18</sup>	D	RCIU, FL±FP, microcéphalie, faciès, arriération mentale, yeux, membres, GU	60–80 % de risque dans le cas d'une exposition au cours du 1 <sup>er</sup> trimestre	–
Paraméthadione	Dm			
<b>Antihypertenseur</b>				
Inhibiteurs ECA <sup>6,8,18,23</sup> (énalapril, captopril, lisinopril)	Cm/Dm	RCIU, dysplasie tubulaire rénale, oligohydramnios, morbidité fœtale, 30 % contractures articulaires, hypoplasie pulmonaire	Risque accru dans le cas d'une exposition au cours du 2 <sup>e</sup> et du 3 <sup>e</sup> trimestre	–
<b>Endocrinien</b>				
Danazol <sup>6,8,18</sup>	Xm	Virilisation de la femme	Tributaire de la dose et de l'âge gestationnel	–
DES <sup>6,8,18</sup>	Xm	Effets chez la femme (vaginaux, cervicaux et utérins), adénocarcinome à cellules claires	–	–
Letrozole <sup>24</sup>	D	Malformation osseuse, cardiaque et gastro-intestinale (résumé : renseignements limités)	–	–
Antithyroïdien <sup>6,8</sup> (propylthiouracile, méthimazole, carbimazole)	D	Hypothyroïdie, aplasie cutanée, embryopathie au méthimazole (atrésie choanale, atrésie œsophagienne, mamelons hypoplasiques, anomalie du cuir chevelu, retard du développement)	–	–
Contraceptifs oraux <sup>6,8</sup>	Xm	Masculinisation de la femme, hyperbilirubinémie néonatale	Risque 0,3 %	–
<b>Psychiatrique</b>				
Lithium <sup>6,8,18,25</sup>	D	CC (anomalie d'Ebstein), les complications néonatales	–	–
ISRS <sup>6,8,18,26–31</sup> (Paroxétine)	Cm D	neuromusculaires et affectant le SNC connaissent une hausse.	Risque / avantage accompagné d'un avertissement	–
Antidépresseurs tricycliques <sup>8,32</sup>	D	Aucune anomalie de naissance connexe signalée	Risque / avantage accompagné d'un avertissement	–
Bupropion <sup>8,22</sup>	Bm	(Paxil : malformations cardiaques 2 %) Effets fœtaux hétérogènes Des études de faible envergure n'indiquent aucun risque	–	–
<b>Métaux lourds / environnemental</b>				
Plomb <sup>6,8,18,33</sup>	–	Diminution de la croissance fœtale	–	Risque accru d'avortement spontané et de mortinaissance
Mercure organique <sup>6,8,18</sup>	–	Atrophie cérébrale, microcéphalie, arriération mentale, crise, cécité, spasticité	Exposition au cours de quelque trimestre que ce soit	Neurotoxicité maternelle en présence d'une contamination affectant le poisson et les céréales
BPC <sup>6</sup>	–	RCIU, pigmentation dermique, retard du développement	–	–
<b>Divers</b>				
Statine (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase) <sup>6,34</sup>	Xm	Aucune anomalie congénitale connexe n'a été établie (risque hypothétique)	–	–

*suite au verso*

Tableau 1 Médicaments / produits chimiques (suite)

Agent / médicament / produit chimique	Catégorie de risque	Effets sur le fœtus	Risques pour le fœtus	Risques pour la mère
Bleu de méthyl <sup>6</sup>	Cm/D	Exposition intra-amniotique associée à une possible atrésie intestinale	Tributaire de la dose	–
Misoprostol <sup>6,8,35</sup>	Xm	Syndrome de Moebius, anomalies réductionnelles transverses terminales, arthrogrypose, SNC	–	–
Pénicillamine <sup>6,8</sup>	D	<i>Cutis laxa</i> / anomalie du tissu conjonctif	–	–
Thalidomide <sup>6,8</sup>	X	Diminution bilatérale des membres, anotie, microtie, cœur, GI	20 % de risque dans le cas d'une exposition entre le 35 <sup>e</sup> et le 50 <sup>e</sup> jour de gestation	–
Vitamine A <sup>6,8,18</sup> (rétinol, vitamine A <sub>1</sub> )	Cm	Microtie, craniofacial, microphthalmie, FL ± FP	Vitamine A : risque peut nécessiter > 30 000 UI/jour.	–
Isotrétinoïne <sup>6,8,18,36</sup> (Accutane)	Xm D/X	Microtie, microphthalmie, craniofacial, cœur, FL ± FP	L'utilisation topique semble n'engendrer aucun risque	–
Warfarine <sup>6,8,18,37,38</sup> (Coumadin)		Hypoplasie nasale, maladie congénitale des épiphyses ponctuées, RCIU, ophthalmologique, SNC, retard du développement	5 %–25 % risque dans le cas d'une exposition au cours du 1 <sup>er</sup> trimestre	–

- **Catégorie X** : Médicaments contre-indiqués pendant la grossesse : les études menées chez l'animal ou chez l'homme ont démontré la présence d'anomalies fœtales ou, encore, l'on dispose de résultats fondés sur l'expérience humaine démontrant l'existence de risques pour le fœtus, ou ces deux situations; quoi qu'il en soit, les risques pour le fœtus l'emportent manifestement sur quelque avantage possible que ce soit.
4. Tout médicament ou produit chimique administré à la mère traversera le placenta dans une certaine mesure, à moins qu'il ne soit détruit ou altéré au cours du passage placentaire ou que sa taille moléculaire ou sa liposolubilité ne limite le transfert transplacentaire. Ce transfert placentaire débute au cours de la cinquième semaine embryonnaire ou de la septième semaine de gestation. Dans le cas des médicaments ou des produits chimiques de faible poids moléculaire, la transmission du placenta au fœtus est fonction du gradient de concentration<sup>8</sup>.
  5. Les anomalies anatomiques fœtales peuvent constituer des malformations ou des perturbations lorsque des modifications physiques évidentes sont constatées; cependant, les modifications fonctionnelles ou comportementales chez le fœtus, le nouveau-né ou l'enfant s'avéreront plus difficiles à associer aux risques tératogènes<sup>6</sup>.
  6. L'utilisation de drogues à usage récréatif, de médicaments en vente libre et de médicaments d'ordonnance pendant la grossesse est courante. Un sondage de l'OMS a établi que 86 % des femmes prenaient des médicaments pendant leur grossesse et disposaient en moyenne de 2,9 (plage : 1–15) ordonnances<sup>9</sup>. Andrade et coll.<sup>10</sup> ont constaté que 64 % des femmes enceintes avaient obtenu une ordonnance, exception faite des vitamines et des minéraux, dans les 270 jours précédant l'accouchement. Près de 50 % de ces ordonnances visaient des médicaments appartenant aux catégories de risque C, D ou X (A : 2,4 %, B : 50 %, C : 37,8 %, D : 4,8 %, X : 4,6 %). Parmi les médicaments en vente libre couramment utilisés pendant la grossesse, on trouve l'acétaminophène (65 %), l'ibuprofène (10 %) et la pseudoéphédrine (15 %)<sup>11</sup>.
  7. Lo et coll.<sup>12</sup> ont constaté que les risques tératogènes de 91,2 % des pharmacothérapies approuvées aux États-Unis entre 1980 et 2000 étaient indéterminés. Les chercheurs ne disposaient pas des données nécessaires

Tableau 2 Infections

Agent	Effets sur le fœtus	Risques pour le fœtus	Risques pour la mère
Bactérie <sup>6,18,39</sup>	Graves : anasarque, décès fœtal	L'administration d'un traitement à la pénicilline tôt pendant la grossesse assurera la prévention de l'infection congénitale	Diagnostic et traitement complexes — consultez les références appropriées et un spécialiste
Syphilis	Légers : anomalies affectant la peau, les dents ou les os Néonataux : rhinite, rash, dysfonctionnement hépatique, thrombocytopenie, pneumonie		
Parasite <sup>6,18,40-44</sup>	Microcéphalie, ventriculomégalie, calcification cérébrale, chorioretinite	Infection primaire : 9 % : 1 <sup>er</sup> trimestre 60 % : 2 <sup>e</sup> trimestre Peut être prévenue au moyen d'un diagnostic et d'un traitement précoces	—
Toxoplasmose			
Virus			
Rubéole <sup>6,18,45-47</sup>	Microcéphalie, cataractes, surdité, arriération mentale, CC, certains déficits peuvent ne pas être apparents au cours de la période néonatale	Infection primaire : 50 % : 1 <sup>er</sup> trimestre	—
CMV <sup>6,18,48-51</sup>	Microcéphalie, ventriculomégalie, calcifications cérébrales, arriération mentale, RCIU, surdité, oculaire, hépatite, thrombocytopenie, diagnostic tardif dans 10 %–15 % des cas, mais 90 % des nouveau-nés infectés sont asymptomatiques à la naissance.	6 % : 2 <sup>e</sup> trimestre	—
Parvovirus B19 <sup>6,52-58</sup>		Congénital : 40 % : exposition primaire 20 % : exposition secondaire	—
Varicelle <sup>6,18,59,60</sup>		Infecté / affecté : 20 % : exposition primaire 8 % : exposition secondaire	—
Herpès simplex <sup>6,61-65</sup>	Anémie grave, anasarque pouvant entraîner la mort, cardiomyopathie Microcéphalie, cataractes, chorioretinite, cicatrisation cutanée, hypoplasie des mains / des pieds, atrophie musculaire, RCIU La transmission transplacentaire est rare, SNC, ophthalmologique, RCIU, lésions cutanées	1 %–2 % dans le cas d'une exposition < 20 <sup>e</sup> semaine —	—

pour déterminer si les avantages l'emportent sur les risques tératogènes pour la plupart des pharmacothérapies lancées sur le marché au cours des 20 dernières années. Marcus et Snodgrass<sup>13</sup> recommandent aux obstétriciens d'aviser leurs patientes de ne pas exposer leurs fœtus aux risques que présentent les plantes médicinales. Le contrôle de la qualité de celles-ci est variable et nous ne disposons pas de renseignements suffisants au sujet de leur toxicité. Friedman<sup>14</sup> souligne que l'on ne peut présumer de l'innocuité des compléments alimentaires en ce qui concerne l'embryon ou le fœtus. L'étiquette des compléments alimentaires ne devrait pas en recommander l'utilisation pendant la grossesse, à moins que l'innocuité des produits en question n'ait été déterminée au moyen de méthodes scientifiques standard.

8. Parmi les effets reconnus de certaines infections fœtales, on trouve la mort, le retard de croissance intra-utérin, les anomalies congénitales et l'arriération mentale. La pathogenèse de ces anomalies peut généralement être

attribuée à une infection fœtale directe, laquelle peut être associée à l'inflammation des tissus fœtaux et à la mort cellulaire<sup>6</sup>.

9. Bien que les études sérologiques menées chez la mère et le nouveau-né puissent s'avérer utiles, le seul dépistage du collectif TORCH n'est habituellement pas suffisant en ce qui concerne les nouveau-nés chez lesquels l'on soupçonne la présence d'une infection congénitale, puisque le diagnostic d'une infection *in utero* nécessite la tenue d'études sérologiques à délai d'exécution critique, l'évaluation de la séroconversion et, potentiellement, l'identification de l'agent infectieux<sup>15</sup>. Des consultations périnatales supplémentaires auprès d'un spécialiste en maladies infectieuses peuvent s'avérer nécessaires.

10. Il n'existe pas de groupe particulier de symptômes fœtaux / néonataux s'avérant pathognomoniques de l'infection. En fonction du moment de l'exposition et des interactions virus-hôte, chaque agent infectieux peut donner lieu à une gamme diversifiée de manifestations<sup>6</sup>.

**Tableau 3 Caractérisation des expositions tératogènes\***

Agent
Nature de l'agent chimique, physique ou infectieux
Toxicité développementale inhérente
Capacité de générer d'autres types de toxicité chez la mère
Dose reçue par l'embryon ou le fœtus
Exposition unique, répétée ou chronique
Durée de l'exposition
Dose maternelle
Voie de l'exposition maternelle
Absorption maternelle
Métabolisme et clairance maternelles
Transfert placentaire
Période de la grossesse
Entre la conception et le début de l'embryogenèse
Embryogenèse
Période fœtale
Autres facteurs
Sensibilité génétique de la mère
Sensibilité génétique du fœtus
Autres expositions concomitantes
Maladie ou autre pathologie maternelle associée à l'exposition
Disponibilité de tests permettant de quantifier l'ampleur de l'exposition maternelle
*adapté de Friedman et Hanson <sup>6</sup>

**Tableau 4 Caractérisation des effets tératogènes\***

Effets généraux
Altérations de la morphogenèse
Altérations du fonctionnement du SNC
Autres troubles fonctionnels
Mort du conceptus, de l'embryon ou du fœtus
Retard de croissance débutant pendant la période prénatale
Carcinogenèse
Effets particuliers
Syndrome reconnaissable
Autres traits distinctifs
Ampleur du risque
Absolu
Relatif
Diagnostic prénatal
Échographie détaillée
Amniocentèse ou autre méthode effractive
Disponibilité
Fiabilité
Utilité
*adapté de Friedman et Hanson <sup>6</sup>

11. Le dépistage systématique des risques tératogènes attribuables à des agents infectieux est actuellement limité à la rubéole, à la syphilis, à l'hépatite B, au virus de l'immunodéficience humaine et à la varicelle (antécédents ou sérologie). Le recours à des mesures de dépistage supplémentaires devrait être personnalisé<sup>16-18</sup>.

## RÉFÉRENCES

- Henshaw SK. Unintended pregnancy in the United States. *Fam Plann Perspect* 1998;30:24-9, 46.
- Daniel KL, Honein MA, Moore CA. « Sharing prescription medication among teenage girls: potential danger to unplanned/undiagnosed pregnancies », *Pediatrics*, vol. 111, 2003, p. 1167-70.
- Naimi TS, Lipscomb LE, Brewer RD, Gilbert BC. « Binge drinking in the preconception period and the risk of unintended pregnancy: implication for women and their children », *Pediatrics*, vol. 111, 2003, p. 1136-41.
- Han JY, Nava-Ocampo AA, Koren G. « Unintended pregnancies and exposure to potential human teratogens », *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, vol. 73, 2005, p. 245-8.
- Haas DM, Flowers CA, Congdon CL. « Rubella, rubeola, and mumps in pregnant women. Susceptibilities and strategies for testing and vaccinating », *Obstet Gynecol*, vol. 106, n° 2, 2005, p. 295-300.
- Friedman JM, Hanson JW. « Clinical Teratology ». Dans Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, éd. *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, 4<sup>e</sup> éd., New York : Churchill Livingstone, 2002, p. 1011-45.
- Food and Drug Administration (*Federal Register*, vol. 44, 1980, p. 37434-67).
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*, 7<sup>e</sup> éd., Philadelphie : Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
- Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy. « An international survey on drug utilization during pregnancy », *International Journal of Risk and Safety in Medicine*, vol. 1, 1991, p. 1.
- Andrade SE, Gurwitz, JH, Davis RL, Chan KA et coll. « Prescription drug use in pregnancy », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 191, 2004, p. 398-407.
- Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. « National Birth Defects Prevention Study », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 193, 2005, p. 771-7.
- Lo WY, Friedman JM. « Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy », *Obstet Gynecol*, vol. 100, n° 3, 2002, p. 465-73.
- Marcus DM, Snodgrass WR. « Do no harm: avoidance of herbal medicines during pregnancy », *Obstet Gynecol*, vol. 105, n° 5 partie 1, 2005, p. 1119-22.
- Friedman JM. « Teratology society: presentation to the FDA public meeting on safety issues associated with the use of dietary supplements during pregnancy », *Teratology*, vol. 62, 2000, p. 134-7.
- Remington JS, Klein JO. *Infectious diseases of the fetus and newborn Infant*, 4<sup>e</sup> éd., Philadelphie : WB Saunders, 2005, p. 140-267.
- Schrag SJ, Arnold KE, Mohle-Boetani JC, Lynfield R, Zell ER, Stefonek K et coll. « Prenatal screening for infectious diseases and opportunities for prevention », *Obstet Gynecol*, vol. 100, n° 3, 2003, p. 465-73.
- Reddy UM, Baschat AA, Zlatnik MG, Towbin JA, Harman CR, Weiner CP. « Detection of viral deoxyribonucleic acid in amniotic fluid: association with fetal malformation and pregnancy abnormalities », *Fetal Diagn Ther*, vol. 20, 2005, p. 203-7.
- American College of Obstetrician and Gynecologists. *Ultrasonography in pregnancy. ACOG Technical Bulletin 236*, Washington, DC : ACOG, avril 1997.
- Loock C, Conry J, Cook J. « Identifying fetal alcohol spectrum disorder in primary care », *CMAJ*, vol. 172, n° 5, 2005, p. 628-30.
- Chudley AE, Conry J, Cook, JL, Loock C, Rosales T, LeBlanc N; Public Health Agency of Canada's National Advisory Committee on Fetal Alcohol

- Spectrum Disorder. « Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis », *CMAJ*, vol. 172, n° 5, 2005, p. S1-S21.
21. Lopez-Rangel E, Van Allen MI. « Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype », *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, vol. 73, 2005, p. 919–23.
  22. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. « Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring », *Neurology*, vol. 64, 2005, p. 1874–8.
  23. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. « Angiotensin II Receptor antagonist treatment during pregnancy », *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology*, vol. 73, 2005, p. 123–30.
  24. Biljan MM, Tkalec DD, Lachgar H. « The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins », *Fertil Steril*, vol. 84, suppl. 1, 2005, p. S95.
  25. Newport DF, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN. « Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy », *Am J Psychiatry*, vol. 162, 2005, p. 2162–70.
  26. Wen SW, Walker M. « The use of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 26, 2004, p. 819–22.
  27. Koren G, Matsui D, Einarson A, Knoppert D, Steiner M. « Is maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy harmful to neonates? », *CMAJ*, vol. 172, n° 11, 2005, p. 1457–9.
  28. Peck P. « Manufacturer warns of potential birth defects with Paxil », *MedPage Today*, 2004–5.
  29. Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R. « Pregnancy paroxetine use linked to neonatal withdrawal », *Lancet*, vol. 365, 2005, p. 482–7, 451–453.
  30. Malm H, Klaukka T, Neuvonen. « Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy », *Obstet Gynecol*, vol. 106, n° 6, 2005, p. 1289–96.
  31. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL et coll. « Selective Serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn », *N Engl J Med*, vol. 354, n° 6, 2006, p. 579–87.
  32. Wen SW, Walker M. « Risk of fetal exposure to tricyclic antidepressants », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 26, n° 10, 2004, p. 887–92.
  33. Bellinger DC. « Teratogen update: lead and pregnancy », *Birth Defects Research (Part A)*, vol. 73, 2005, p. 409–20.
  34. Pollack PS, Shields KE, Burnett DM, Osborne MJ, Cunningham ML, Stepanavage ME. « Pregnancy outcomes after maternal exposure to simvastatin and lovastatin », *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, vol. 73, 2005, p. 888–96.
  35. Yedlinsky NT, Morgan FG, Whitecar PW. « Anomalies associated with failed methotrexate and misoprostol termination », *Obstet Gynecol*, vol. 105, n° 5:2, 2005, p. 1203–5.
  36. Robertson J, Polifka JE, Avner M, Chambers C, Delevan G, Koren G et coll. « A survey of pregnant women using isotretinoin », *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, vol. 173, 2005, p. 881–7.
  37. van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, van der Veer E, Touwen BC, Smrkosky M. « In utero exposure to coumarins and cognition at 8 to 14 years old », *Pediatrics*, vol. 107, 2001, p. 123–9.
  38. Finkelstein Y, Chitayat D, Schechter T, Keating S, Toi A, Koren G. « Warfarin embryopathy following low-dose maternal exposure », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 27, 2005, p. 702–6.
  39. Jones H, Taylor D, Montgomery CA, Patrick DM, Money D, Vipond JC et coll. « Prenatal and congenital syphilis in British Columbia », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 5, 2005, p. 467–72.
  40. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM et coll. « Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: A multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 180, n° 2:1, 1999, p. 410–5.
  41. Antsaklis A, Daskalakis G, Papantoniou N, Mentis A, Michalas S. « Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis », *Prenat Diagn*, vol. 22, 2002, p. 1107–11.
  42. Montoya JG, Liesenfeld O. « Toxoplasmosis », *Lancet*, vol. 363, 2004, p. 1965–76.
  43. Boyer KM, Holfels E, Roizen N, Swisher C, Mack D, Remington J et coll. « Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: implications for prenatal management and screening », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 192, 2005, p. 564–71.
  44. Chen KT, Eskild A, Bresnahan M, Stray-Pedersen B, Sher A, Jenum PA. « Previous maternal infection with *Toxoplasma gondii* and the risk of fetal death », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 193, 2005, p. 94–9.
  45. Gyorkos TW, Tannenbaum TN, Abrahamowicz M, Delage G, Carsley J, Marchand S. « Evaluation of rubella screening in pregnant women », *CMAJ*, vol. 159, n° 9, 1998, p. 1091–97.
  46. Banatvala JE, Brown DWG. « Rubella », *Lancet*, vol. 363, 2004, p. 1127–37.
  47. Rittler M, Lopez-Camelo J, Castilla EE. « Monitoring congenital rubella embryopathy », *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, vol. 70, 2004, p. 939–43.
  48. Guibaud L, Attia-Sobol J, Buenerd A, Foray P, Jacquet C. « Focal sonographic periventricular pattern associated with mild ventriculomegaly in foetal cytomegalic infection revealing cytomegalic encephalitis in the third trimester of pregnancy », *Prenat Diagn*, vol. 24, 2004, p. 727–32.
  49. Picone O, Costa JM, Dejean A, Ville Y. « Is fetal gender a risk factor for severe congenital cytomegalovirus infection? », *Prenat Diagn*, vol. 25, 2005, p. 34–8.
  50. Nigro G, Adler SP, LaTorre R, Best AM, for the Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. « Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection », *N Engl J Med*, vol. 353, n° 13, 2005, p. 1350–62.
  51. Duff P. « Immunotherapy for congenital cytomegalovirus infection », *N Engl J Med*, vol. 353, n° 13, 2005, p. 1402–4.
  52. Dieck D, Schild RL, Hansmann M, Eis-Hübinger AM. « Prenatal diagnosis of congenital parvovirus B19 infection: value of serological and PCR techniques in maternal and fetal serum », *Prenat Diagn*, vol. 19, 1999, p. 1119–23.
  53. Von Kaisenberg CS, Jonat W. « Fetal parvovirus B19 infection », *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 18, 2001, p. 280–8.
  54. Crane J, Boucher M. « Infection au parvovirus B19 en cours de grossesse. Directives cliniques de la SOGC, n° 119, septembre 2002 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 24, 2002, p. 735–43.
  55. Nyman M, Tolfvenstam T, Petersson K, Krassny C, Skjöldebrand-Sparre L, Broliden K. « Detection of human parvovirus B19 infection in first-trimester fetal loss », *Obstet Gynecol*, vol. 99, n° 5:1, 2002, p. 795–98.
  56. Mostello D, Holcomb WL, Talsky JM, Winn HN. « Fetal parvovirus B19 infection. Doppler studies allow noninvasive treatment of Ascites », *J Ultrasound Med*, vol. 23, 2004, p. 557–60.
  57. Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. « Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases », *Prenat Diagn*, vol. 24, 2004, p. 513–8.
  58. Weir E. « Parvovirus B19 infection: fifth disease and more », *CMAJ*, vol. 172, n° 6, 2005, p. 743.
  59. Harger JH, Earnest JM, Thurnau GR, Moavod A, Thom E. « Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women », *Obstet Gynecol*, vol. 100, n° 2, 2002, p. 260–5.

60. Verstraelen H, Vanzieleghem B, Defoort P, Vanhaesebrouck P, Temmerman M. « Prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in fetal varicella syndrome: correlation with pathology findings », *Prenatal Diagn*, vol. 23, 2003, p. 705–9.
61. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. « Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant », *JAMA*, vol. 289, n° 2, 2003, p. 203–9.
62. Watts DH, Brown ZA, Money D, Selke S, Huang ML, Sacks SL et coll. « A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 188, 2003, p. 836–43.
63. Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Stuart GS, Wendel GD Jr. « Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review », *Obstet Gynecol*, vol. 102, n° 6, 2003, p. 1396–403.
64. Frenkel LM. « Challenges in the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus encephalitis », *Pediatrics*, vol. 115, n° 3, 2005, p. 795–7.
65. Brown ZA, Gardella C, Wald A, Morrow RA, Corey L. « Genital herpes complicating pregnancy », *Obstet Gynecol*, vol. 106, n° 4, 2005, p. 845–56.
66. *Motherisk* [Site Web]. The Hospital for Sick Children/University of Toronto. Disponible à : <http://www.motherisk.org>. Consulté le 19 septembre 2007.
67. Clinical Teratology Web. A resource guide for clinicians [website]. TERIS (Teratogen Information System) Program. University of Washington. Disponible à : <http://depts.washington.edu/~terisweb/>. Consulté le 19 septembre 2007.