



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Réalisation d'un support pédagogique numérique en ligne
« Médicaments et grossesse »

Présentée et soutenue publiquement le 2 mars 2017 à 16H
Au Pôle Recherche
Par Marion PRUVOT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Michel COSSON

Assesseurs :

Madame le Professeur Véronique DEBARGE

Madame le Docteur Sophie GAUTIER

Madame le Docteur Anne Marie REGNIER

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Damien SUBTIL

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

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

CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes

DCI : Dénomination Commune Internationale

DES : Diplôme d'Etudes Spécialisées

DIU : Diplôme Inter Universitaire

ED : Enseignement Dirigé

FDA : Foods Drugs Administration

FUN : France Université Numérique

ICARE : Image et Création Audiovisuelle pour la Recherche et l'Enseignement

HAS : Haute Autorité de Santé

MOOC : Massive Open Online Course

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SA : Semaine d'Aménorrhée

SPIN : Service de Pédagogie et d'Innovation Numériques

Table des matières

<u>Introduction</u>	1
<u>Matériel et méthodes</u>	2
I. Choix du thème, objectifs pédagogiques	2
II. Public cible	3
III. Confection du diaporama	4
IV. Enregistrement et montage vidéo	5
V. Création d'un questionnaire	6
VI. Mise en ligne du support pédagogique	6
<u>Résultats</u>	7
I. Composition du support pédagogique	7
II. Accès au support pédagogique	8
<u>Discussion</u>	9
I. Succès du phénomène MOOC- SPOC	9
II. Avantages du e-learning	11
III. Limites concernant le contenu	12
IV. Impact potentiel du projet	12
<u>Conclusion</u>	15
<u>Références bibliographiques</u>	16
<u>Annexe 1</u> : Diaporama	18
<u>Annexe 2</u> : Questionnaire	30
<u>Annexe 3</u> : Références bibliographiques du diaporama	33

Introduction

L'enseignement est la mission première d'une Faculté de Médecine, dont le but est de former des médecins compétents et réflexifs (1). Même si l'apprentissage par la lecture de supports écrits est essentiel (livres, articles...), les cours présentiels permettent d'améliorer la hiérarchie des informations, leur mémorisation par des exemples, et la clarification de points obscurs lors d'échanges avec les étudiants. Depuis les années 1980, des supports audio-visuels de plus en plus performants ont permis de délocaliser l'enseignement : supports matériels type CD, DVD, puis clé USB... Parallèlement, le e-learning né dans les années 1990 s'est beaucoup développé (2). Depuis 4 ans, le succès aux Etats-Unis puis en France des MOOC's (Massive Open Online Courses), prouve que la demande de formation à distance est de plus en plus importante ; et que l'évolution pédagogique des formations doit utiliser le numérique. Ainsi en France, la loi votée en 2013 pour l'Enseignement Supérieur et la Recherche (loi ESR) a choisi de positionner le numérique comme « levier de la réussite étudiante » (3). Depuis, les enseignements universitaires et post universitaires doivent intégrer ces nouveaux moyens de formation à distance, notamment pour répondre aux obligations légales de « formation continue tout au long de la vie » (4,5).

A la lumière de ces transformations pédagogiques, l'objectif de cette thèse est de créer un support pédagogique numérique en ligne, sur un thème insuffisamment abordé au cours des études médicales actuelles, afin de le rendre accessible au plus grand nombre.

Matériel et Méthodes

Il s'est agi de créer un support pédagogique en ligne sur le thème ***Médicaments et grossesse***. Ce cours initialement destiné aux étudiants du DIU de Formation Complémentaire en Gynécologie et Obstétrique de l'Université Lille 2, était jusqu'à présent enseigné en présentiel. Notre volonté était de rendre ce cours accessible aux autres professionnels concernés par le suivi de grossesse dans cette Université, notamment les internes spécialisés en gynécologie-obstétrique, médecine générale, anesthésie-réanimation, pédiatrie, les étudiants en maïeutique, et tous les professionnels concernés par le suivi de grossesse au cours de leur parcours professionnel.

I. Choix du thème, objectifs pédagogiques

L'importance du thème *Médicaments et grossesse* mérite que tous les étudiants et professionnels de santé puissent y avoir accès facilement et gratuitement. Marqués par les tragédies du thalidomide, du diéthylstilbestrol et très récemment de la Dépakine®, l'exposition à un médicament pendant la grossesse est un sujet extrêmement sensible. En dépit de la prudence et des inquiétudes que le médicament suscite pendant cette période, on constatait en 2016, que plus de huit femmes françaises sur dix ont pris des médicaments pendant leur grossesse, et notamment des antalgiques (6). La base de données Efemeris observait que 9,4 médicaments ont en moyenne été prescrits pour les femmes ayant accouché au 1er semestre 2008 (7).

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance relatent régulièrement des cas tragiques, en rapport avec des prescriptions contre indiquées. De 2007 à 2011, 136 dossiers

d'exposition à l'isotrétinoïne pendant la période à risque tératogène ont par exemple été recueillis en France (8). On estime que 5% des malformations majeures sont en rapport avec la prise d'un médicament pendant la grossesse (9).

Le thème insuffisamment enseigné sur les bancs de la faculté, fait peu l'objet de circulation d'informations au sein du corps médical (10). A Lille, actuellement, le thème *Médicaments et grossesse* occupe une place vraiment « minimale » dans la formation des médecins généralistes et des autres spécialistes. Lors du second cycle des études médicales, ce thème est rapidement évoqué en enseignement dirigé (ED) sous l'item « Prévention des risques foetaux ». Dans le troisième cycle enfin, hormis pour les étudiants du DIU de Formation Complémentaire en Gynécologie et Obstétrique (cours de 2 heures), aucun cours n'est consacré à ce thème, qu'il s'agisse du DES de Médecine Générale ou d'autres spécialités, y compris le DES de Gynécologie-Obstétrique.

II. Public cible

Ce cours a plusieurs niveaux d'apprenants :

- d'une part les étudiants du DIU de Formation Complémentaire en Gynécologie et Obstétrique de Lille 2. Le visionnage du cours sera obligatoire avant d'assister au cours magistral, où ils pourront poser toutes leurs questions sur le sujet.
- d'autre part, tous les étudiants de la Faculté de Médecine de Lille, et tous les professionnels de santé inscrits à l'Université Lille 2 dans le cadre de la formation médicale continue, susceptibles de prendre en charge des femmes enceintes, et souhaitant investir deux heures sur le sujet. L'accès au cours nécessite d'avoir des identifiants Lille 2 (générés automatiquement lors de l'inscription administrative à l'Université Lille 2).

III. Confection du diaporama

Le *plan du cours* a été élaboré, afin qu'il soit le plus logique et le plus pédagogique possible. Il a été mis au point dans le but d'amener à un raisonnement scientifique avant chaque prescription, de guider les prescriptions médicamenteuses futures, avec l'apprentissage des erreurs passées. A toutes les étapes, nous avons pu solliciter nos collègues du Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille et bénéficier de leur aide : données les plus récentes concernant certains médicaments, relecture de la partie « spécificités par classes médicamenteuses » et du diaporama.

Les *références bibliographiques* nécessaires à la confection du diaporama ont été sélectionnées sur des bases de données pertinentes. Elles provenaient pour la littérature grise des bases de recherche Pubmed, EM premium, Google Scholar. Les sites des structures de référence ont été consultés ; site de la Haute Autorité de Santé (HAS), de l'Agence Nationale de Santé du Médicament (ANSM), le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Le dictionnaire VIDAL, la classification de la Food and Drugs Administration (FDA), et deux revues scientifiques ont également été consultés : le numéro 358 de la revue Prescrire « Femmes enceintes et médicaments » (11), et le numéro 1 du volume 6 de la revue de Médecine Périnatale « Médicaments et grossesse » (12). Pour les parties concernant les spécificités par classes médicamenteuses et la vaccination pendant la grossesse, trois sources ont principalement été retenues ; le CRAT, le paragraphe « Fertilité/grossesse/allaitement » du résumé des caractéristiques du produit, et le livre « Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque » (9).

Un *code couleur* a été mis en place, pour permettre à l'apprenant de se repérer facilement. Les prescriptions médicamenteuses les plus sécurisées à ce jour pour chaque

type de pathologie ont été notées en *vert*, les médicaments contre indiqués ont été inscrits en *rouge*, et les médicaments écrits en *orange* nécessitent une évaluation rigoureuse de la balance bénéfice risque avant leur prescription. Ces derniers regroupent les médicaments dont le recul d'utilisation est peu important, ou dont les données publiées chez la femme enceinte sont peu nombreuses, ou encore pour lesquels l'expérimentation animale est manquante ou suspecte. Il peut enfin s'agir de médicaments responsables d'une fœtotoxicité ou d'une tératogénicité connue, mais dont on peut difficilement se passer pour prendre en charge la mère. Pour ces médicaments inscrits en orange, il convient de rechercher des alternatives thérapeutiques plus sûres à chaque fois que cela est possible. Lorsque la classification en vert, orange ou rouge était difficile – notamment en cas de sources divergentes - une discussion avec un médecin expert du Centre Régional de Pharmacovigilance permettait de choisir la couleur à adopter.

IV. Enregistrement et montage Vidéo

L'équipe médicale a été accompagnée par le service ICARE (Image et Création Audiovisuelle pour la Recherche et l'Enseignement) de l'Université de Lille 2, pour la réalisation et le montage de la vidéo. L'enregistrement des explications du diaporama, a été réalisé au studio Multimédia de la Faculté de Médecine de Lille 2. L'intervenant était filmé sur fond vert dans un studio dédié, éclairé et isolé acoustiquement. Cinq séances ont été nécessaires pour réaliser la totalité des enregistrements.

Le montage vidéo a ensuite été réalisé en postproduction avec les logiciels Adobe Premiere et Adobe After Effect, afin d'incruster l'intervenant sur la diapositive correspondante. Enfin, toutes les vidéos ont été retravaillées ; l'animation et la synchronisation des diapositives ont été effectuées grâce au logiciel Camtasia studio.

L'export des vidéos a été effectué de façon à faciliter leur lecture sur la plupart des appareils et lecteurs possédés par les utilisateurs.

V. Création d'un questionnaire

Le support pédagogique se clôture par un *questionnaire en ligne*, regroupant 10 situations cliniques variées, permettant à l'étudiant de tester l'acquisition de ses connaissances, après avoir visionné les vidéos. La compréhension des situations cliniques et des questions a été testée auprès de cinq étudiants. Pour plus de dynamisme, le questionnaire a été mis en forme avec le logiciel Opale Scenari, avec l'aide du Service de Pédagogie et d'Innovation Numériques (SPIN) de l'Université Lille 2.

VI. Mise en ligne du support pédagogique

Le Service de Pédagogie et d'Innovation Numériques a publié le support pédagogique le 11 janvier 2016, sur le Moodle du site de l'Université Lille 2, pour une durée initiale de 2ans. La reconduction de sa mise en ligne, sera conditionnée par la mise à jour du contenu.

Résultats

Ce support pédagogique « Médicaments et grossesse » est un projet universitaire porté à la fois par la Faculté de Médecine Lille 2 et par le CHRU de Lille. Il a bénéficié du soutien logistique de la Faculté de Médecine de Lille 2 (services ICARE et SPIN). Il ne fait l'objet d'aucun conflit d'intérêt.

I. Composition du support pédagogique

Pour répondre aux objectifs cités ci-dessus, le support pédagogique en ligne comporte :

- Sept sessions de vidéos courtes (moins de 25 minutes par vidéo) ; la durée totale des vidéos est inférieure à 2 heures.

Vidéo 1 : Histoire de 4 médicaments tératogènes

Vidéo 2 : Tératogénicité – Evaluation du risque embryo-fœtal

Vidéo 3 : Les grands principes à respecter

Vidéo 4 : Les spécificités (par classes médicamenteuses) : antalgie, infectiologie.

Vidéo 5 : Les spécificités (par classes médicamenteuses) : cardiologie, pneumologie, gastro-entérologie, endocrinologie, dermatologie.

Vidéo 6 : Les spécificités (par classes médicamenteuses) : neurologie, psychiatrie, cancérologie, supplémentation en vitamines et minéraux.

Vidéo 7 : - Vaccination et grossesse

- Radiodiagnostic et grossesse

- Médicaments et allaitement

Les vidéos correspondent aux diapositives animées, expliquées par quatre intervenants, dont deux ont des fonctions universitaires : un professeur en gynécologie-obstétrique, deux spécialistes en pharmacovigilance et un médecin généraliste. L'alternance des voix et des intervenants, permet de changer le rythme et de maintenir l'attention du participant. La limite de deux heures a été fixée pour ne pas décourager les intéressés.

- Un questionnaire est accessible après le visionnage des vidéos. Il permet de vérifier l'acquisition des connaissances.

- Un document nommant les références bibliographiques, citées dans l'ordre d'utilisation dans le diaporama.

II. Accès au support pédagogique

Le résultat final est disponible en téléchargement avec vos identifiants Lille 2 via le lien : <http://moodle.univ-lille2.fr/course/view.php?id=4346>.

Pour y accéder à partir du site de l'Université de Lille 2, il convient de cliquer sur :

-Espace Numérique de Travail ; Pédagogie ; Moodle Lille 2 ; Faculté de Médecine ; Formation Médicale Continue/Développement Professionnel Continu ; Médicaments et Grossesse.

Le support pédagogique est également consultable sous forme de DVD, présent en annexe. Pour obtenir la même présentation que celle visualisable en ligne, autoriser l'exécution du fichier *index.html*. La version DVD du questionnaire, n'est pas compatible avec le navigateur Google Chrome.

Discussion

I. Succès du phénomène MOOC- SPOC

Récemment arrivés des Etats-Unis, les MOOCs pour « Massive Open Online Course » offrent la possibilité d'une formation « de masse », ouverte à tous, en ligne, capable d'accueillir un grand nombre de participants (13,14). Actuellement, le phénomène se déploie rapidement au niveau mondial. En France, la plateforme France Université Numérique (FUN), lancée par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche en octobre 2013, regroupe plus de deux millions d'inscriptions, avec une offre de plus de 220 cours (15,16).

La question de la définition du terme MOOC est un sujet épineux : le terme peut être employé pour désigner les plates-formes (sites qui accueillent les cours), mais il est surtout utilisé pour désigner les cours eux-mêmes. Il s'agit en général de cours limités dans le temps, portant sur un thème spécifique, regroupant un ensemble cohérent de ressources pédagogiques, de modalités d'interactions, d'exercices et d'examens conduisant éventuellement à une certification. Ils nécessitent l'implication de l'équipe pédagogique chargée de l'encadrement des étudiants et du bon déroulement des cours. Il existe deux types de MOOC qui se distinguent par des pédagogies très différentes (13,17). Les xMOOC - dits transmissifs -, se concentrent sur la transmission de savoirs par l'équipe pédagogique (13). A l'inverse, les cMOOC -dits connectivistes - consistent à construire le cours avec les étudiants qui le modifient et le complètent en permanence. L'apport initial de l'équipe pédagogique est faible et elle joue surtout un rôle de facilitateur des interactions entre participants. Son but est que les participants construisent un projet collectif, ce qui est consommateur de temps pour eux.

Lorsque la diffusion est plus restreinte, on parle de SPOC (Small Private Online Course). Cet enseignement en ligne tutoré, utilisé en « communauté privée », permet de former des cohortes importantes, tout en conservant les données des étudiants à l'usage exclusif de l'établissement. Pédagogiquement, le SPOC se situe dans une démarche de « classe inversée », où la partie magistrale du savoir et les exercices sont réalisés à la maison. Le rôle de l'enseignant est de guider et d'aider l'apprenant, le rendant ainsi acteur de sa formation (18).

Le travail de type « SPOC » que nous avons réalisé autour du thème « Médicaments et grossesse » a suivi le format de la plupart des xMOOC, associant un ensemble de vidéos de courte durée et des situations cliniques au décours, afin de tester l'acquisition des connaissances. Cependant, l'espace d'échanges entre équipe pédagogique et apprenants manque à notre support pédagogique pour l'inscrire dans la lignée des SPOCs. Pour retenir en effet le terme de SPOC, il faudrait que l'enseignant accepte d'avoir un dialogue – informatique ou verbal – avec chaque étudiant qui se forme. Même si les étudiants du DIU de Formation Complémentaire en Gynécologie et Obstétrique ont l'opportunité de discuter avec l'enseignant en cours présentiel, l'absence de possibilité d'interactions entre chaque apprenant et l'équipe pédagogique peut être considérée comme une limite de notre projet.

Organiser un temps d'échanges via un forum ou via des vidéoconférences permettrait de rompre l'isolement de l'apprenant, mais nécessite un investissement important de la part de l'équipe pédagogique qui s'engage dans ce projet. La place et le rôle que jouent les intervenants dans des dispositifs de formation universitaire à distance, sont à définir.

II. Avantages du e-learning

Le e-Learning apporte plusieurs avantages incontestables :

Pour les enseignants, le e-learning permet :

- une visibilité accrue des enseignements et leur ouverture à un public plus large.

Ainsi, ce cours réalisé à Lille par le professeur Subtil, sous forme présentielle, réservé jusqu'à présent aux participants du DIU de Formation Complémentaire en Gynécologie et Obstétrique, va pouvoir être suivi par un public beaucoup plus large.

Pour les apprenants, il permet :

- d'avoir accès à des formations de qualité gratuites.
- de donner de la liberté, de l'autonomie et de la responsabilité dans

l'apprentissage.

- de bénéficier d'une accessibilité et d'une flexibilité importantes (19) ; l'apprenant peut débiter le visionnage lorsqu'il a le temps de s'y consacrer, suivre les vidéos à son rythme, visionner le cours à plusieurs reprises pour favoriser la mémorisation.

Le e-learning évite également une « perte de temps » liée aux déplacements.

Compte tenu de tous ces avantages, il nous paraissait important de développer ce type de support au sein de la Faculté de Médecine de Lille. Il s'agit du premier cours du DIU de Formation Complémentaire en Gynécologie et Obstétrique bénéficiant de cette transformation. Ce type moderne d'enseignement devra faire l'objet d'une évaluation comparative vis-à-vis des enseignements présentiels traditionnels.

III. Limites concernant le contenu du support

Dans un esprit de synthèse, et dans l'objectif de rendre ce cours accessible et compatible avec les emplois du temps des apprenants, la durée du cours a été limitée dès le début de sa conception à deux heures. De ce fait, la partie « spécificités par classes médicamenteuses » n'est pas exhaustive. Les classes thérapeutiques les plus fréquemment utilisées en médecine générale, et celles pour lesquelles il existe un important questionnement ont été traitées.

D'autre part, nos trois principales sources ont parfois des conclusions discordantes concernant certaines molécules, ce qui a nécessité une discussion avec le Centre Régional de Pharmacovigilance pour choisir la couleur la plus adaptée. Parfois l'une des sources peut ainsi être en désaccord avec notre conclusion.

Enfin, les connaissances médicales nécessitent une mise à jour perpétuelle ; ce cours aura donc un intérêt limité dans le temps, s'il n'est pas régulièrement réactualisé. La prolongation de sa mise en ligne est conditionnée par sa mise à jour.

IV. Impact potentiel du projet

Les trois premières vidéos ont été présentées aux étudiants du DIU de Formation Complémentaire en Gynécologie et Obstétrique de l'Université Lille 2, avant leur premier cours le 28 octobre 2016. Tous ont apprécié le mode de présentation, ont trouvé le cours plus dynamique que s'il s'agissait d'un diaporama seul, et ont jugé que le contenu était adapté au format proposé.

Tous émettent le souhait que le DIU devienne hybride ; composé de cours en ligne et de cours présentiels. Les principales raisons évoquées sont le gain de temps, l'impossibilité de se déplacer à la faculté certaines journées selon le stage ou l'activité professionnelle, et la liberté d'apprentissage : possibilité de visionner les vidéos à son rythme, au moment le plus opportun, et de les regarder plusieurs fois (avant les examens par exemple). Seule une personne a émis le souhait que les cours du DIU soient présentés exclusivement en ligne, en raison de contraintes professionnelles. Les autres estiment que la partie présentielle est essentielle, et permet d'avoir des réponses aux interrogations persistantes.

Nous n'avons pour le moment, aucun moyen de connaître le nombre de participants que ce cours en ligne pourra réunir pour l'année universitaire 2017-2018.

La question de la réalisation d'autres cours en ligne du DIU est posée par notre travail. Ceci permettrait aux étudiants d'avoir accès à une offre de formations plus importante et plus adaptée à leur quotidien. Les cours qui pourraient se prêter à cette forme d'enseignement en ligne sont :

- Infections et grossesse (2 heures de cours présentiel)
- L'analgésie obstétricale (1 heure de cours présentiel)
- Hémorragies du 1^{er} trimestre (2 heures de cours présentiel)
- Métrorragies du 2^{ème} et du 3^{ème} trimestre (2 heures de cours présentiel)
- La visite pré conceptionnelle, les examens obligatoires de la grossesse (2 heures de cours présentiel)
- Infections génitales et maladies sexuellement transmissibles (3 heures de cours présentiel)
- Diabète et grossesse (2 heures de cours présentiel)

Des travaux de thèse ultérieurs pourraient permettre de poursuivre la transformation du DIU de Formation Complémentaire en Gynécologie-Obstétrique, ceci afin de permettre une diffusion plus large des cours et permettre aux professionnels de santé ne participant pas au DIU d'avoir également accès à ces cours. La réalisation d'un véritable SPOC (ou MOOC), avec création de temps d'échanges et d'une certification finale, doit être envisagée.

Conclusion

La Faculté de Médecine a le devoir de répondre à la demande croissante de formations à distance. La problématique *Médicaments et grossesse* est peu enseignée alors qu'elle est un sujet d'inquiétudes légitimes du corps médical et des futurs parents.

L'outil pédagogique en ligne « Médicaments et grossesse » que nous avons créé a pour principale vocation de lutter contre ce manque d'informations au sein des professionnels. D'accès libre et gratuit, il rappelle aux étudiants et aux professionnels de la santé désireux de poursuivre leur formation, les enjeux de la prescription médicamenteuse pendant la grossesse, les principaux médicaments tératogènes, et foetotoxiques connus, avant d'aborder les trois thèmes particuliers que sont la vaccination et les radiations pendant la grossesse, puis la prescription médicamenteuse pendant l'allaitement. Il s'agit maintenant de faire connaître cet outil et de le diffuser le plus largement possible, pour qu'il bénéficie au plus grand nombre de prescripteurs.

Références bibliographiques

1. Vanpee D, Frenay M, Godin V, Bédard D. Ce que la perspective de l'apprentissage et de l'enseignement contextualisés authentiques peut apporter pour optimiser la qualité pédagogique des stages d'externat. *Pédagogie Médicale*. 2009;10:253-66.
2. Levraut J. E-learning et médecine d'urgence : vers une nouvelle ère pédagogique ? *Ann Fr Med Urgence*. 2014;4:141-2.
3. LOI n° 2013-660 du 22 juillet 2013 relative à l'enseignement supérieur et à la recherche. *JORF N°0169*. 2013;12235.
4. Assad A. Place et rôles de l'enseignant intervenant dans des dispositifs de formation universitaire à distance [Thèse de doctorat]. Université de Lyon; 2016.
5. Rauzy A. L'enseignement à distance, un enjeu pour la formation tout au long de la vie et le suivi des compétences. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2015;22:198-9.
6. Guérin A, Rieutord A, Cuche L, Lupattelli A, Nordeng H. Médicaments et grossesse : une enquête menée auprès de 374 femmes en France. *Thérapie*. 2016;71:613-23.
7. Damase-Michel C, Lacroix I, Hurault-Delarue C, Beau A-B, Montastruc J-L. Évaluation des médicaments chez la femme enceinte : à propos de la base de données française EFEMERIS. *Thérapie*. 2013;69:91-100.
8. Rouzès A, Jonville-Béra A-P. Isotrétinoïne et grossesse : bilan français de 25 années de suivi. *Thérapie*. 2014;69:53-63.
9. Jonville-Béra A-P, Vial, T. Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque. Elsevier Masson. 2012.
10. Bavoux F, Elefant E, Rey E, Pons G. Grossesse et médicaments. *Médecine thérapeutique*. 2001;7:69-81.
11. Femmes enceintes et médicaments. *Rev Prescrire*. 2013;33(358):561-640.
12. Médicaments et grossesse. *Rev med perinat*. 2014;6(1):1-78.
13. Cisel M, Bruillard E. Chronique des MOOC. *STICEF*. 2012;19.
14. Gardair C, Bousquet G, Lehmann-Che J, Bazelaire C de, Cremoux P de, Nhieu JTV, et al. Les coulisses d'un Massive Open Online Course (MOOC) sur le diagnostic des cancers. *annpat*. 2016;36:305-11.
15. Les 4 ambitions pour le numérique dans l'enseignement supérieur [Internet]. 2015 [cité 19 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.sup-numerique.gouv.fr/>
16. Fun-Mooc totalise plus de 2 millions d'inscriptions ! [Internet]. FUN-MOOC. 2016 [cité 19 déc 2016]. Disponible sur: [//www.fun-mooc.fr](http://www.fun-mooc.fr)

17. Colajanni G, Delabre C, Lobjoit D, Guillemot L, Romdhane N. Les MOOCs remettent-ils en cause le système de l'enseignement supérieur? INSA de Rennes-département informatique; 2014.
18. David C. Nouvelles pédagogies, à l'ère du numérique. HAL [Internet]. 2015 [cité 21 déc 2016]; Disponible sur: <http://hal.upmc.fr/hal-01154836>
19. Maisonneuve H, Chabot O. L'Internet en formation médicale continue : aussi efficace que les formations dites présentielles. La Presse Médicale. 2009;38:1434-42.

Annexe 1 : Diaporama

Médicaments et grossesse

« Primum non nocere »

1

Cours « Médicaments et grossesse »
présenté par :

Professeur Damien Subtil, Gynécologue Obstétricien
Responsable du pôle « Femme, mère et nouveau-né » du CHRU de Lille

Docteur Sophie Gautier,
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Centre Régional de Pharmacovigilance -CHRU de Lille

Docteur Joëlle Dekemp,
Praticien Hospitalier
Centre Régional de pharmacovigilance-CHRU de Lille

Marion Pruvot,
Médecin généraliste

2

Plan

- I. Histoire de 4 médicaments tératogènes
- II. Tératogénicité – Foetotoxicité
- III. Les grands principes à respecter
- IV. Les spécificités (par classes médicamenteuses)
- V. Vaccins et grossesse
- VI. Irradiation et grossesse
- VII. Médicaments et allaitement

3

Médicaments et grossesse

I. Histoire de 4 médicaments tératogènes

4

I.1 Thalidomide



- Hypnotique, anti nauséeux (1956 à 1961)
- Taux de malformations : 20 à 50 %
soit 5 à 10000 nouveaux nés

5

I.1 Thalidomide



Leçon n°1 :

*Prendre en compte la balance
bénéfices/risques.*



6

I.1 Thalidomide



Leçon n°2 :

Prendre en compte la sensibilité des espèces.

7

I.1 Thalidomide



Leçon n°3 :

*Délai nécessaire entre le moment de la mise
sur le marché et la découverte de la
tératogénicité.*

8

I.1 Thalidomide



Leçon n°4 :

Importance des études épidémiologiques et de la pharmacovigilance.

I.2 Di Ethyl Stilbestrol, D.E.S (Distilbène)

Prévention : avortements spontanés, accouchements prématurés, hémorragies gravidiques (1948 à 1977)



Dieckmann W.J. & coll. Does administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? Am J Obst Gynecol 1953;66:1002-8

« There is highly significant association between the treatment of the mothers with estrogen diethylstilbestrol during pregnancy and the subsequent development of adenocarcinoma of the vagina in their daughters (p less than 0,00001) »

Table 2. Summary of Data Comparing Patients with Matched Controls.

CASE NO.	MATERNAL AGE (YR)	MATERNAL SMOKING		BLEEDING IN THIS PREGNANCY		ANY PRIOR PREGNANCY LOSS		ESTROGEN GIVEN IN THIS PREGNANCY		BREAST FEEDING		INTRA-UTERINE X-RAY EXPOSURE			
		CASE	MEAN OF 4 CONTROLS	CASE	CONTROL	CASE	CONTROL	CASE	CONTROL	CASE	CONTROL	CASE	CONTROL		
1	25	32	Yes	2/4	No	0/4	Yes	1/4	Yes	0/4	No	0/4	No	1/4	
2	30	30	Yes	3/4	No	0/4	Yes	1/4	Yes	0/4	No	1/4	No	0/4	
3	22	31	Yes	1/4	Yes	0/4	No	1/4	Yes	0/4	Yes	0/4	No	0/4	
4	33	30	Yes	3/4	Yes	0/4	Yes	0/4	Yes	0/4	Yes	2/4	No	0/4	
5	22	27	Yes	3/4	No	1/4	No	1/4	No	0/4	No	0/4	No	0/4	
6	21	29	Yes	3/4	Yes	0/4	Yes	0/4	Yes	0/4	No	0/4	No	1/4	
7	30	27	No	3/4	No	0/4	Yes	1/4	Yes	0/4	Yes	0/4	No	1/4	
8	26	28	Yes	3/4	No	0/4	Yes	0/4	Yes	0/4	No	0/4	Yes	1/4	
Total	Mean	26.1	29.3	7/8	21/32	3/8	1/32	6/8	5/32	7/8	0/32	3/8	3/32	1/8	4/32
Chi square (1 df)*			0.53		4.52		7.16		23.22		2.35		0.20		0
p value			(N.S.)		<0.05		<0.01		<0.00001		(N.S.)		(N.S.)		(N.S.)

Matched control chi-square test used as described by Pike & Morrow

*Standard error of difference 1.7 yr (paired t test); N.S. = not statistically significant.

Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. N Engl J Med. 1971;284(15):878-81.

I.2 Di Ethyl Stilbestrol, D.E.S (Distilbène)

Prévention : avortements spontanés, accouchements prématurés, hémorragies gravidiques (1948 à 1977)

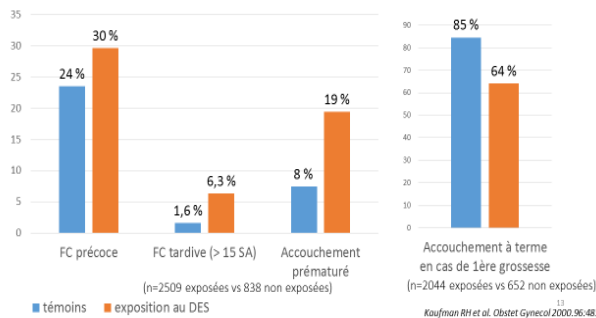


- Complications chez les filles de mères exposées (≈ 80 000 filles exposées *in utero*) :
 - ☞ Adénocarcinome à cellules claires du vagin (rare)
 - ☞ Cancer du sein x2
 - ☞ Anomalies cervicales et utérines fréquentes
 - ☞ **Prématurité +++**, infécondité, GEU...

- Complications chez les garçons des mères exposées *in utero* (3^{ème} génération)

Complications obstétricales du DES syndrome

(n=3373 exposées *in utero* vs 1036 non exposées)



Les leçons du Distilbène...

« Femme indépendante et brillante, Sylvie Le Cossec nous raconte comment sa vie a été ravagée par le Distilbène, cette hormone de synthèse prescrite à sa mère pour lui éviter les fausses couches et qui s'est sournoisement immiscée dans son corps et celui de ses enfants.

Deux grossesses pathologiques, un fils polyhandicapé à la vie dévastée, une carrière internationale stoppée, une vie de couple bouleversée, un cancer de l'utérus, un quotidien difficile à gérer...

Distilbène, Mon fils n'aura jamais son bac, Sylvie Le Cossec, éd opéra, 2014



Les leçons du Distilbène...

Leçon n°1 :


Ne prescrire que les médicaments dont l'efficacité a été prouvée



Les leçons du Distilbène...

Leçon n°2 :

Délai nécessaire entre le moment de la mise sur le marché et la découverte de la tératogénicité.



Les leçons du Distilbène...


Leçon n°3 :

Les effets peuvent atteindre plusieurs générations.

17

1.3 Isotrétinoïne orale (Procuta®, Curacné®, Contracné®, (ex Roaccutane®))

- Acné sévère rebelle aux traitements classiques (depuis 1982)
- Risque de malformations fœtales : 25%
crano-faciales (oreille, yeux...)
cardiaques, SNC



Programme de prévention de la grossesse

18

1.4 Acide valproïque sel de sodium (Dépakine®, Micropakine®, Dépamide®, Depakote®)

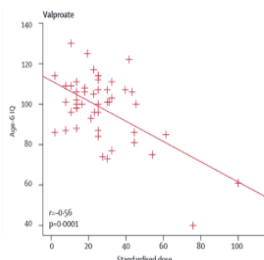
- Epilepsie, trouble bipolaire (depuis 1967)
- Répercussions **doses dépendantes**
- Malformations congénitales dans **10% des cas**
 - Spina bifida +++
 - Anomalies des extrémités
 - Dymorphies faciales
 - Anomalies cardiaques, urogénitales, membres



Note : pas d'effet préventif de l'acide folique (0.4 ou 5 mg/l)

19

A distance : troubles cognitifs, ↓ QI 10% (QI Verbal ++)



	Carbamazépine	Lamotrigine	Phénytoïn	Valproate
Age-6-completers				
Participants	61 (22%)	74 (33%)	41 (18%)	49 (22%)
Mean IQ	106 (102-109)	108 (105-111)	109 (105-113)	98 (95-101)
Difference	8 (-3-13)	10 (-8-15)	11 (-5-16)	NA
p value†	0.0000	0.0003	0.0004	NA

Differences from valproate in mean IQ scores in children at 6 years of age (n=224)

NEAD study group Lancet Neurol 2013; 12: 244-52
Gaily et al, Neurology, 2004. 62-28-32

20

Médicaments et grossesse

II. Tératogénicité

Evaluation du risque embryofœtal

21

II.1 Définitions, répercussions selon la phase de grossesse

Risque malformatif (structures)

Malformations, mutations...
Plutôt 0 - 2 mois
(ex : Isotrétinoïne, Lithium, AVK)

Risque fœtal (fonction et développement)

Hémostase, détoxification...
Plutôt 3 mois - terme
(ex : AINS, tétracyclines)

Risque néonatal (exposition)

Imprégnation/sevrage
(ex : IRS, psychotropes...)

Accouchement


0 au 12e jour 13e au 56e jour Période fœtale : croissance et maturation des organes Post partum

1er trimestre 2ème trimestre 3ème trimestre

22

II.2 Mécanismes de l'atteinte embryofœtale

- 1. La barrière placentaire :**
 - échanges bidirectionnels
 - franchie par la plupart des médicaments
- 2. L'embryon/fœtus subit les médicaments différemment**
 - Distribution différente des **volumes aqueux**
 - Différence qualitative, d'affinité et quantitative des **protéines de liaison**
 - Cellules en **perpétuelle croissance**
 - Systèmes de **détoxification** immatures (foie, reins)
 - Peut concentrer les médicaments



23

II.3 Evaluation du risque embryofœtal

2 à 3% des naissances = malformations **majeures**

Médicament responsable : 5% des cas

Mise en évidence difficile +++ si

- ☞ Effet différé par rapport à la naissance,
- ☞ Malformation rare ou fréquente/peu spécifique
- ☞ Peu de patientes exposées



24

II.3 Evaluation du risque embryofœtal



Etudes animales :

- Effet tératogène chez les animaux : **valeur d'alerte**
- Etude obligatoire dans 2 espèces animales (rongeur/non rongeur)

Limites

- Sensibilité d'espèce (ex : Thalidomide : rat RAS, lapin : atteinte neurologique)
- Doses et conditions de traitement non transposables à l'homme

25

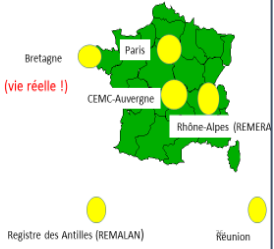
II.3 Evaluation du risque embryofœtal

Essais

- Essais de **phase 2 et 3**:
 - ☞ exclusion femmes enceintes/en âge de procréer sans contraception

Pharmacovigilance

- **Après commercialisation, études épidémiologiques (vie réelle !)**
 - Etude de cohorte
 - Etude cas-témoins
 - **Etude de registres**
 - ☞ français (6) = 20 % des naissances
 - ☞ européens (43), internationaux



26

Médicaments et grossesse

III. Les principes à respecter

Les sources fiables

27

III.1 Traiter une femme enceinte :

Les grands principes à respecter

N'utiliser que des médicaments

- dont l'efficacité a été **démontrée** (rapport bénéfice-risque) .
- de référence : les plus **anciens**, les mieux **étudiés**.
- à **dose et durée minimales efficaces**
- en s'interrogeant sur le maintien à chaque trimestre

28

III.2 Classification européenne du risque du médicament


5 classes **théoriques** (classification européenne), retrouvées dans le Vidal

Femmes enceintes exposées	Animal	
	RAS	Non conduant ou tératogène
> 1000 exposées au 1 ^{er} trimestre : RAS	Possible	Possible
300-1000 exposées au 1 ^{er} trimestre : RAS	Envisageable	A éviter par prudence
< 300 grossesses exposées au 1 ^{er} trimestre : RAS	A éviter par prudence	Déconseillé
Effet tératogène ou toxique supposé ou suspecté	Déconseillé	Déconseillé
Effet tératogène ou toxique démontré	Contre-indiqué	Contre-indiqué

Attention modification possible en fonction de l'état des connaissances (actualisation en cours)

29

En pratique (VIDAL)



- « La sécurité totale de son utilisation chez la femme enceinte n'a pas été établie »
- « Ne sera prescrit qu'avec prudence »
- « Ne doit être administré qu'en cas de nécessité bien établie », « Devra être administré avec prudence chez la femme enceinte »
- « Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser »
- « Peut être utilisé en cas de nécessité absolue », « Ne doit pas être utilisé sauf en cas de nécessité absolue »,
- « Ne sera utilisé que si le médecin juge le traitement absolument nécessaire »
- « N'est pas recommandé pendant la grossesse »
- « Est déconseillé pendant la grossesse »
- « A éviter pendant la grossesse »
- « Ne doit pas être utilisé à moins que l'état clinique ne justifie le traitement »
- « Ne doit pas être utilisé sauf si besoin »
- « Ne doit pas être utilisé sauf si nécessaire »
- « Si le traitement est utilisé pendant la grossesse, la patiente doit être informée de la possibilité d'anomalies fœtales ou de fausse couche »
- « Ne doit être prescrit que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus »

...

30

III.2 Classification de la FDA

Animal	Femme enceinte	FDA
→	→	A
→	?	B
→	→	B
→	?	C
?	?	C
→	ou →	D
→	ou →	X

31

III.2 Classification FDA utile mais imparfaite

- ☞ Poids des données animales +++
faute d'études contrôlées chez la femme enceinte
- ☞ Impression que tous les médicaments d'une même catégorie posent un risque similaire
Exemple « catégorie X » - isotrétinoïne (tératogène)
 - contraceptifs oraux (pas de place dans la thérapeutique)
 - statines (pas d'intérêt pendant la grossesse)
- ☞ Niveau de preuve très élevé pour « A » (seulement 0,2% des médicaments)
 - ☞ ne prend pas en compte l'expérience clinique

en cours de modification...

III.3 Les sources fiables en France

Pour une information générale

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)
 Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) - 149, rue de Valenciennes - 59100 Lille

01 41 43 26 22 www.lecrat.org

III.3 Les sources fiables en France

- Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance
 - ☎ A Lille : 03 20 96 18 18, pharmacovigilance@chru-lille.fr
 - ☎ Pour une information personnalisée, au cas par cas

S'appuient sur :

- Bibliographie : Pubmed, Google Scholar, EM premium
- Bases de données : banque nationale de pharmacovigilance spécifique à la grossesse (TERAPPEL), Reprotox, Teratogen information system (TERIS)
- Données des registres

Médicaments et grossesse

IV. Classes thérapeutiques

➔ Avant chaque prescription, contrôlez les dernières mises à jour des connaissances

IV.1 Les antalgiques

a. Palier 1

- **Paracétamol** : 1^{ère} intention, pendant toute la grossesse
- **Nefopam (Acupan®)** : peu de données
- **Acide acétylsalicylique (Aspirine®)**
 - possible en 2^{ème} intention jusqu'à 23 SA, si utilisation ponctuelle
 - Dose >500mg/j CI à partir de 24 SA, car fœtotoxicité fœtale et néonatale : troubles hémorragiques, atteinte rénale, hypertension artérielle pulmonaire par fermeture prématurée du canal artériel (AINS)
 - Aux doses anti-agrégantes plaquettaires (≤ 160 mg/j) : RAS

IV.1b Les antalgiques de palier 2 et 3

Palier 2

- **Codéine** : 1^{ère} intention (prudence si utilisation prolongée et à dose élevée)
- **Tramadol** : 2^{ème} intention

Palier 3

- **Morphine** : 1^{ère} intention
- **Fentanyl, Hydromorphone, Oxycodone** : 2^{ème} intention

Opium-caféine-paracétamol (Lamaline®)

Pour tous :
 risque de **dépression respiratoire** à la naissance ☹ NARCAN®
 risque de **syndrome de sevrage néonatal** (irritabilité, cris, trémulations, hypertension)

IV.1c Les anti-inflammatoires

- **Corticoides** :
 - ☞ Préférer **prednisone (Cortancyl®)**, **Prednisolone (Solupred®)** et **Methylprednisolone (Solumedrol®)** : passage transplacentaire plus faible
 - ☞ en cas de MAP, préférer la Bétaméthasone (Célestène®)
 - ☞ Théoriquement : atteinte surrénalienne possible
- **AINS** : ❌ possiblement tératogène + fœtotoxique
 - ☞ A éviter jusqu'à 23 SA (si nécessaire utiliser sur une courte durée) : ↑ Fausses couches ? retardissement sur la néphrogenèse
 - ☞ Contre indiqués à partir de 24 SA : fermeture prématurée du canal artériel, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire, altération de la fonction rénale, troubles hémorragiques.

NB : voie cutanée CI
 Coxib CI pendant toute la grossesse !

IV.2 Infectiologie


a. Antibiotiques pouvant être utilisés

- **Bêta-lactamines : Pénicillines, Céphalosporines**
 À noter : association pénicillines + inhibiteur des bêta-lactamases : RAS
 Pivmécillinam (apparenté aux bêta-lactamines) : RAS
- **Macrolides**
 Éviter Clarithromycine (Zeclar®) 🤔 Effet inhibiteur enzymatique
- **Fosfomycine**
- **Antituberculeux** : traitement identique 🤔 Effet inducteur enzymatique

IV.2a Antibiotiques contre indiqués

- **Cyclines**
 T2-T3 : dyschromie dentaire (1^{ère} dentition)
- **Sulfamides** : Sulfaméthoxazole triméthoprime (Cotrimoxazole®/Bactrim®)
 Déconseillé T1, Supplémentation acide folique
 Suspicion de malformations cardiovasculaires, et de défaut de fermeture du tube neural
- **Aminosides** : Streptomycine
 Atteinte rénale dose dépendante, atteinte auditive

IV.2a Antibiotiques au cas par cas



- > **Macrolides et apparentés** :
 - Clarithromycine (Zelclar®) : chez l'animal ; fentes palatines, anomalies cardiovasculaires. Données humaines rassurantes
 - Pristinamycine (Pyostacine) / Lincomycine (Lincocine) : données peu nombreuses
- > **Quinolones** : chez l'animal ; altération des cartilages
- > **Nitrofuranes** : risque d'anémie hémolytique en fin de grossesse
- > **Sulfamides** : effet tératogène chez l'animal (fentes palatines), risque théorique d'ictère nucléaire pour les sulfamides à ½ vie longue.
Sulfadiazine : balance bénéfice risque en faveur si séroconversion toxoplasmose
- > **Acide fusidique** : peu de données
- > **Autres aminosides** : atteinte rénale dose dépendante, surveillance fonction auditive
- > **Glycopeptides** : risque théorique d'atteinte rénale et auditive

41

IV.2b Antifongiques locaux

Faible passage systémique

- **Mycoses cutanées** :

Miconazole (Daktarin®)
 Kétoconazole (Ketoderm®) ✓
 Econazole (Pevaryl®) ✓
- **Mycoses vaginales** :

Miconazole (Gyno Daktarin®)
 Econazole (Gyno Pevaryl®) ✓

42

IV.2c Antifongiques systémiques à réserver aux infections fongiques systémiques sévères

> **Amphotéricine B (Fungizone®)**
 Traitement de choix des infections fongiques sévères ✓

> **Métronidazole (Flagyl®)** ✓

> **Fluconazole** ✗
 > **Autres antifongiques azolés**
 > **Griséofulvine (Grisefuline®)**
 > **Les Echinocandines**

43

IV.2d Antipaludéens de synthèse

Chimio prophylaxie : f° de la durée du séjour/des pays
reporter le voyage si possible

Chimio prophylaxie

Chloroquine (Nivaquine®)
 Chloroquine + Proguanil (Savarine®)
 Méfloquine (Lariam®) ✓

Doxycycline,
 contre indiquée T2-T3 ✗

Atovaquone + Proguanil (Malarone®)

Traitement de l'accès palustre (dépend des résistances)

- Quinine : 1^{ère} intention ✓
- Atovaquone + Proguanil (Malarone®)
- Méfloquine : à réserver aux cas de résistance à la quinine
- Artéméthér + Luméfántrine (Riamet®) : tératogénicité animale

44

IV.2e Antiviraux

- **Grippe** : Oseltamivir (Tamiflu®) ✓ antiviral à utiliser en 1^{ère} intention (prophylactique/curatif)
- **Herpès** : Aciclovir (Zovirax®), Valaciclovir (Zelitrex®) ✓
- **Hépatite C** : traitement CI pendant la grossesse
Ribavirine tératogène et mutagène chez l'animal à des doses infra thérapeutiques
appel pharmacovigilance
Nouveaux antiviraux à action directe : Siméprévir (Olysio®), sofosbuvir (Sovaldi®) ...
- **Hépatite B** : dépend de la charge virale et de l'hépatopathie
Si nécessaire : Lamivudine (Zeffix®)
Ténofovir (Viread®)

les autres déconseillés 45

IV.2e Antiviraux

- **VIH** : bénéfices > risques : ↓ transmission (<1% sous traitement)

schéma identique : deux analogues nucléosidiques (INTI) et un inhibiteur de la protéase boosté par le ritonavir (IP/r)

Lamivudine, Zidovudine (Retrovir®), Lopinavir (Kaletra®) ✓

Efavirenz : seul CI au 1^{er} trimestre ; tératogène chez l'animal (anomalie SNC) ✗

En périnatale : troubles hématologiques, toxicité mitochondriale
impact à long terme ??

46

IV.2f Antiparasitaire : traitement curatif de la gale

Traitements locaux

Permethrine (Topiscab®) 1^{ère} intention
 Benzoate de benzyl (Ascabiol®) 3^{ème} intention
 Esdépalléthrine, butoxyde de pipéronyle (Spregal®)

+ mesures de désinfection de l'environnement

Traitement systémique

Ivermectine (Stromectol®) 1^{ère} intention si traitement oral nécessaire

47

Médicaments et grossesse

IV. Classes thérapeutiques

- ➡ Cardiologie
- ➡ Pneumologie
- ➡ Gastro-entérologie
- ➡ Endocrinologie
- ➡ Dermatologie



48

IV.3 Médicaments à visée cardiologique

a. Antihypertenseurs

Béta bloquant
 Labétalol (Trandate®), Propranolol (Avlocardyl®) ✔

- Diminution perfusion placentaire : RCIU
- En prénatale : risque d'imprégnation (hypoglycémie, bradycardie, hypotension artérielle, détresse respiratoire)

Eviter **Atenolol**

Inhibiteur calcique
 Nifédipine (Adalate®), Nicardipine (Loxen®)

IV.3a Antihypertenseurs (2)

IEC ✘

Sartans

☞ Déconseillés au premier trimestre
 Contre indiqués aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres

Alpha bloquant ?

Anti hypertenseurs centraux

IV.3b Diurétiques

- **De l'anse** : Furosémide (Lasilix®)

T1 : anomalies squelettiques chez l'animal
 ☞ surtout utilisé dans l'insuffisance cardiaque congestive, l'œdème pulmonaire

- **Thiazidique**
- **Epargneurs potassiques** (Spironolactone)

Risque féminisation des organes des fœtus mâles

Pour TOUS : Hypovolémie induite, ↓ perfusion placentaire, risque d'hypotrophie foetale
 Possible troubles ioniques : surveillance du ionogramme à la naissance
 Pas d'indication dans l'HTA de la femme enceinte

IV.3c Antiagrégants

Acide acétylsalicylique à faible dose : 1^{ère} intention ✔
Clopidogrel (Plavix®) : 2^{ème} intention

☞ Risque d'accident hémorragique à l'accouchement

IV.3d Anticoagulants

HNF/HBPM : ne passent pas la barrière ✔

⚠ péridurale ou rachianesthésie CI pdt 24 h suivant l'injection curative (12h si préventive)

NACO : toxicité chez l'animal, absence d'antidote, peu de recul ✘

AVK : - embryopathie aux AVK, maximale entre 6 et 9 SA
 - 5 % des cas : malformations faciales (OPN), squelettiques (épiphyes ponctuées)
 - anomalies cérébrales, risque hémorragique néonatal (1%)

IV.3e Anti arythmiques

Appel pharmacovigilance

Bétabloquant

Inhibiteur calcique

Lidocaïne ✔

Digoxine
 → Surveiller taux plasmatique en fin de grossesse

Amiodarone

Diltiazem ✘

Disopyramide (Rythmodan®) ?

hydroquinidine (Serecor®)

Flécainide (Flécaïne®)

IV.3f Hypolipémiants

Pas d'indication à les maintenir pendant la grossesse (**fibrates, statines**)

IV.4 Médicaments à visée pneumologique

a. Anti asthmatiques

☞ Prise en charge identique

- **BDCDA** : Salbutamol (Ventoline®) : le + connu
 manifestation cardiaque et métabolique possible en cas d'administration systémique
- **Corticoïdes inhalés** : Béclométhasone, Budésonide, Fluticasone
- **BDLDA** : Formotérol (Foradil®), Salmétérol (Serevent®)

- **Anticholinergiques** : Ipratropium (Atrovent®) : peu de données cliniques
- **Antileucotriènes** : Montelukast (Singulair®) : qq cas de malformations des membres, pas de lien de causalité prouvé
- **Anticorps monoclonaux** Omalizumab (Xolair®) : peu de données/femme enceinte

IV.4b Allergologie

- **Adrénaline** : non tératogène, OK car risque vital
- **Antihistaminique** ✔ ex : 1^{ère} génération : Hydroxyzine (Atarax)
 2^{ème} génération : Desloratadine (Aerius®)

Conjonctivite allergique :

- Collyres - Anti H1 [ex : Lévocabastine (Levofree®)],
 - Acide cromoglicique (Multicrom®)

Rhinite allergique :

Corticoïdes locaux, Acide cromoglicique voie nasale

Vasoconstricteurs par voie générale ✘

IV.4c Mucolytiques/Antitussifs

-absence de malformations signalées

Mais balance bénéfique risque défavorable

-antitussif **opiacé** en fin de grossesse : signe d'imprégnation/sevrage

- les **antitussifs antihistaminiques anticholinergiques** : effets sédatifs ou atropiniques néonataux

IV.5 Médicaments à visée gastroentérologique

a. Troubles du transit

Constipation

☞ *Privilégier les règles hygiéno-diététiques*

laxatif de lest (ex : mucilage) ✓
laxatif osmotique (ex : PEG, lactulose)

Pour une utilisation uniquement ponctuelle :
laxatif lubrifiant (paraffine/vaseline) : déficit en vitamines ADEK si utilisation prolongée (saignement potentiel)
laxatif stimulant (ex : X prep) : irritant, troubles métaboliques

Diarrhée

- Argiles (Smecta®, Actapulgite®)
- Lopéramide (Imodium®)
- Antisécrétoires : Racécadotril (Tiorfan®), et autres anti diarrhéiques : peu de données

IV.5b Anti émétiques/ dyspepsie

Anti émétiques

Symptômes fréquents entre 8 et 14 SA

- Antagoniste de la dopamine (neuroleptique)
Métoclopramide (Primpéran®)
Dompéridone (Motilium®) Métopimazine (Vogalene®)
- Anti histaminique H1
Doxylamine (Donormyl®) référence dans de nbx pays, pas d'AMM en France, Dimenhhydrinate (Nausicalm®)

• En cas de vomissements incoercibles : Sétrons (Ondansétron (Zophren®)) : au cas par cas

Dyspepsie/RGO

- Antiacides : efficacité? large utilisation, peu de données
- Gaviscon
- Inhibiteurs de la pompe à protons

IV.6 Endocrinologie (1)

Diabète

- Traitement de choix : Insuline ✓

Ne traverse pas le placenta, contrôle rigoureux de la glycémie

Données insuffisantes (mais rassurantes) pour les ADO

IV.6 Endocrinologie (2)


Hormones thyroïdiennes

Levothyroxine (Levothyrox®) : traitement de choix ✓
↑ posologie de 30 à 50% dès le début de la grossesse


Antithyroïdiens de synthèse (ATS)

Propylthiouracile : 1^{ère} intention ✓ / Benzylthiouracile ✓
Carbimazole (Néo-mercazole®) : tableau poly malformatif, risque faible (4%)

Pour tous : possible dysthyroïdie fœtale, ou néonatale



IV.7 Gynécologie




- Oestroprogestatifs, contraceptifs d'urgence : pas d'anomalie
- Progestatifs de synthèse (contraceptifs ou non) : pas d'anomalie pour les récents, risque théorique de virilisation des fœtus féminins.

IV.8 Dermatologie

a. Anti acnéique

- Par voie locale
 - Erythromycine locale (Erythrogel®, Eryfluid®)
 - Peroxyde de benzoyle (Cutacnyl®...)
 - Dérivés rétinoïdes ; Adapalène (Differine®...)
 - Trétinoïne (Effederm®...)
 - Isotrétinoïne locale (Roaccutane®...)
- Par voie générale
 - Le zinc (Effizinc®, Rubozinc®) à partir du 2^{ème} trimestre
 - Les Macrolides : Erythromycine (Eryhrocine®)

Cyclines
Isotrétinoïne (Contrace®, Procuta®) 

Médicaments et grossesse

IV. Classes thérapeutiques

- Neurologie
- Psychiatrie
- Cancérologie
- Supplémentation minéraux



IV.9 Médicaments à visée neurologique

a Les antimigraineux : traitement de la crise

- Nette amélioration de la symptomatologie au cours de la grossesse

Antalgiques classiques ✓

➤ AINS
CI absolue à partir de 24 SA

➤ Dérivés de l'ergot de seigle
Suspicion de tératogénicité et de foetotoxicité

➤ Sumatriptan (Imigrane®)

➤ Autres triptans à réserver en cas d'échec du sumatriptan

IV.9b Les antimigraineux : traitement de fond

➢ Propranolol (Avlocardyl®)

➢ Métoprolol (Seloken®)

➢ Amitriptyline (Laroxyl®) possible, hors AMM

➢ Dérivés de l'ergot de seigle

➢ Topiramate (Epitomax®) Tératogène chez l'homme et l'animal

➢ Pizotifène (Sanmigran®)

➢ Oxétorone (Nocertone®)

Non tératogènes chez l'animal, peu de données chez la femme enceinte

IV.9c Les antiépileptiques

Lamotrigine (Lamictal®) ✓

Antiépileptique de choix pendant la grossesse

Données animales et humaines rassurantes sur l'aspect malformatif et les troubles du développement

Lévétiracétam (Keppra®)

Gabapentine (Neurontin®)

Oxcarbazépine (Trileptal®) inducteur enzymatique (IE)

Carbamazépine (Tégrétol®) : malformations (spina bifida)/IE

Phénytoïne (Di-Hydan®) : IE

Acide valproïque (Dépakine®)

Topiramate (Epitomax®)

☞ fentes orales au minimum x3

IV.9d SEP (↓ poussées pdt la grossesse)

Immunomodulateurs ✓

Glatiramère (Copaxone®)

Interférons β

Initiation contre indiquée, poursuite autorisée...

Immunosuppresseurs ✗

Mitoxantrone

Méthotrexate

Teriflunomide (Aubagio®)

Dimethyl fumarate (Tecfidera®) : peu de recul

Anticorps monoclonaux

Natalizumab (Tysabri®) : pas de tératogénicité prouvée, poursuite traitement possible

IV.10 Psychiatrie

a. Les antidépresseurs

- Maintien d'un bon équilibre psychique maternel important ++, pas d'arrêt brutal

Inhibiteur de la recapture de la sérotonine (ISRS) ✓

Sertraline (Zoloft®), Citalopram (Seropram®) ou Escitalopram (Seroplex®)

IRSNA : Venlafaxine (Effexor®) : le plus connu

Antidépresseurs tricycliques : Amitriptyline (Laroxyl®), Imipramine (Tofranil®), Clomipramine (Anafranil®)

Période prénatale : imprégnation sérotoninergique/sevrage

Pour les antidépresseurs tricycliques : signes atropiniques (tachycardie, retard évacuation méconium...)/sevrage

IV.10a Les antidépresseurs

IMAO

Moclobémide (Moclamine®)

Iproniazide (Marsilid®) : risque de poussée hypertensive

Inhibiteur de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Paroxétine (Deroxat®), fluoxétine (Prozac®) : malformations cardiaques évoquées ?? ☞ contrôle écho ?

IV.10b Les anxiolytiques

- Benzodiazépines :**
- Oxazépam (Seresta®) 1^{ère} intention
- Alprazolam (Xanax®), Diazépam (Valium®), Lorazépam (Temesta®) : 2^{ème} intention
- Non tératogènes
- T2, T3 : ↓ MAF, ↓ variabilité cardiaque
- En période prénatale (selon la 1/3 vie de la benzodiazépine) : syndrome d'imprégnation/sevrage
- ☞ Limiter la polymédication
- Antihistaminiques H1 :**
- Hydroxyzine (Atarax®)
- En période prénatale : effets atropiniques (agitation, trémulations) ou sédatifs chez le nouveau-né

IV.10c Les neuroleptiques

Aripiprazole (Abilify®) ✗

Appel pharmacovigilance

Neuroleptiques de 1^{ère} génération : recul d'utilisation plus important

Chlorpromazine (Largactil®)

Halopéridol (Haldol®)

Neuroleptiques de 2^{ème} génération : bonne tolérance, - d'effets extrapyramidaux

Olanzapine (Zyprexa®...) : complications métaboliques (poids, dyslipidémie, diabète)

Quétiapine (Xeroquel®) : 2^{ème} intention

Risperidone (Risperdal®) : 2^{ème} intention

IV.10d Les thymorégulateurs

- Lithium**
- T1 : Malformation cardiaque ? Maladie d'Ebstein
- ☞ échographie cardiaque fœtale
- T2-T3 : diabète insipide néphrogénique fœtal, hydramnios, troubles thyroïdiens
- ☞ surveiller lithémie maternelle, volume du liquide amniotique
- Antiépileptiques** : éviter le valproate de sodium/valpromide ! Lamotrigine
- Antipsychotique 2^{ème} génération** : Olanzapine, Aripiprazole

Normal vs Ebstein's Anomaly

IV.11 Les immunosuppresseurs

Risque infectieux maternofoetal
Pour certains, différer les vaccinations par vaccins vivants (6mois après dernière injection)

Corticothérapie ✓

Inhibiteurs calcineurine :
Ciclosporine; Tacrolimus

Azathioprine (Imurel®)

SEP : Interferon bêta;
Glatiramere (Copaxone®)

Anti TNF alpha :
Adalimumab (Humira®)
Infliximab (Remicade®)
si possible l'interrompre à 26 SA

Inhibiteurs m-Tor :
Évérolimus
Sirolimus
Temsolimus

Anticorps monoclonaux

Cylophosphamide (Endoxan®)

Methotrexate
Mitoxantrone
Mycophénolate mofétile (Cellcept®)
Thalidomide
Léflunomide (Arava®)
Térfunomide (Aubagio®)

73

IV.12 Cancérologie

Cancer chez la femme enceinte ≈ 1/1000 grossesses

Antinéoplasiques : Risques de FC, risques mutagènes et tératogènes, risques fœtotoxiques (myélosuppression)

☞ **Chimiothérapie :** OK après 14 SA

☞ **Eviter accouchement juste après une chimiothérapie si possible.**

Fig. 1. Épidémiologie des cancers associés à la grossesse — chiffre réseau CALG 74

IV.13 Minéraux/Vitamines

Minéraux : supplémentation non systématique!

- **Calcium :** ne pas dépasser les apports journaliers recommandés 1500mg/j
- **Fer :** favoriser la voie orale

Vitamines

- **Vitamines B9 :** 0,4 mg/j : 1 mois avant début de grossesse, puis 2 mois après 5mg/j (si risque ↑↑ anomalie de fermeture du tube neural)
- **Vitamines D :** 1 dose de 100 000 UI possible à 28 SA (↓ hypocalcémie nouveau né)
- **Vitamines B1, B12, C, E :** RAS
- **Vitamines A :** suspicion d'effet tératogène à une dose > 25 000 UI/j

75

Au total

Peu de médicaments responsables de malformations

- **Certains Antiépileptiques :** - **Acide valproïque :** spina bifida x 20, troubles du développement
- **Carbamazépine :** spina bifida
- **Topiramate :** fentes labiopalatines
- **Dérivés synthétiques de la vitamine A (Isotrétinoïne, Acitrétine ...)** : syndrome polymalformatif
- **AVK :** embryopathie aux AVK (hypoplasie nasale, épiphyses ponctuées, anomalies SNC...)
- **Certains antinéoplasiques (Méthotrexate, Cyclophosphamide, ...)**
- **Misoprostol (Cytotec®) :** syndrome de Moebius, anomalies des membres, hydrocéphalie ...
- **Certains immunosuppresseurs (Mycophénolate mofétile (Cellcept®), Thalidomide, ...)** : phocomélie
- **Lithium :** maladie d'Ebstein
- **Carbimazole :** agénésie du cuir chevelu, atrésie des choanes...

Principaux médicaments fœtotoxiques (1)

- **Antalgiques opiacés - psychotropes proches de la naissance**
détresse respiratoire + risque d'imprégnation/sevrage
- **AINS ≥ 24 SA**
fermeture prématurée du canal artériel, insuffisance cardiaque
Insuffisance rénale, troubles **hémorragiques**
- **Antihypertenseurs**
IEC, sartans : toxicité rénale, oligo/anamnios
Bétabloquants proches de la naissance : hypoglycémie, bradycardie

77

Principaux médicaments fœtotoxiques (2)

- **Inducteurs enzymatiques (antiépileptiques, antituberculeux, ...)** :
Syndrome hémorragique du nouveau-né par déficit en vitamine K
☞ Supplémentation orale en vitamine K au 3^e trimestre
- **Antithyroïdiens de synthèse**
Hypothyroïdie fœtale
- **AVK**
Hématomes (intra-cérébraux = danger +++)

Prévenir le pédiatre

78

Médicaments et grossesse

V. Vaccination et grossesse

79

V. Vaccination et grossesse

Par précaution, anticiper si possible

25 ans : Rappel dTcaP

Malformation : nulle

R-O-R
Varicelle
Fièvre jaune
tuberculose

- ☞ **Vaccins vivants atténués** → Risque théorique infectieux
- Contre indiqués
- ☞ **Vaccins inactivés** → Dépourvus de pouvoir infectant

80

Recommandés	Selon le contexte, au cas par cas ...	Contre indiqués + contraception pendant 1 mois suivant la vaccination
Vaccins vivants atténués	<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre jaune (voyage zone à risque) • Tuberculose (situation à risque) 	<ul style="list-style-type: none"> • ROR • Varicelle
Vaccins inactivés (vaccin inactivé par voie injectable)	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière • Hépatite B (situation à risque) • Tétanos (plaie contaminée par germes telluriques) • Poliomyélite (voyage zone à risque) • Hépatite A (voyage zone à risque/épidémie) • Coqueluche (situation à risque) • Diphtérie (situation à risque) • Pneumocoque (situation à risque) • Rage (situation à risque/curatif) • Méningocoque A et C (voyage zone à risque/sujet contact) • Fièvre typhoïde (voyage zone à risque) • Encéphalite à tiques (voyage zone à risque) 	

Médicaments et grossesse

VI. Radiodiagnostic et grossesse

VI.1 Effet des rayons X

- Risque « mutagène/carcinogène » (stochastique)
 - ☞ Effet aléatoire (quelle que soit la dose) et différé (leucémies x 2)
- Risque « tératogène » (déterministe)
 - ☞ Dose seuil : **dose délivrée à l'utérus > 100 mGy**
 - ☞ relation dose-effet

VI.2 Risque mutagène (à partir 10 mGy)

	Cancer	Risque
0-10 mGy	0.3 %	
10 mGy	0.4 %	X 1,3
50 mGy	0.6 %	X 2
100 mGy	0.9 %	X 3

ICRP Publication 84

À noter : publications très discordantes ...

VI.3 Risque tératogène

Doses délivrées à l'utérus rarement ≥ 100 mGy

Radiographie standard

Examen	Moyenne (mGy)	Maximum (mGy)
Thorax/rachis dorsal	<0,01	<0,01
abdomen	1,4	4,2
Rachis lombaire	1,7	10

Tomodensitométrie

Examen	Moyenne (mGy)	Maximum (mGy)
Scanner cérébral	<0,05	<0,05
Scanner thoracique	0,06	0,96
Scanner lombaire	2,4	8,6
Scanner abdominal	8	49
Scanner du bassin	25	79

Produit de contraste iodé
Non tératogène
Après 12 SA : risque dysthyroïdie

VI.3 Risque tératogène fonction du terme et de l'irradiation

Age gest. (SA) / Dose - Gonade	2-4 SA (avant retard règles) / Préimplantation	4-10 SA (< 2 mois ½) / Organogénèse	≥ 10 SA (≥ 2 mois ½) / Phase fœtale
≤ 100 mGy Majorité des examens !!!		Pas d'augmentation du risque attendu	
100-200 mGy	Loi du tout ou rien	Risque malformatif possible	10-17 SA : Neurosensibilité maximale ! Malformation SNC
≥ 200 mGy		+ Malformation SNC + Mort fœtale	+ Retard croissance + Mort fœtale

VI.4 Principes à respecter

- ➡ Ne pas faire perdre de chance à la mère
- ➡ Justification, Limitation des doses

Les sources fiables

- La commission internationale de protection radiologique (CIPR)
- Le compte rendu radiologique doit mentionner la dose délivrée.
- L'institut de radioprotection et de sûreté nucléaire : 01.58.35.92.86
 - ☞ Evaluation dosimétrique personnalisée

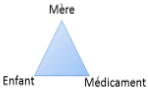
VI.5 Les autres examens

- **Echographie (ultrasons)** ➡ RAS si limitation de l'énergie délivrée (1 Doppler)
- **IRM (champs électromagnétiques)**
 - ➡ Données animales rassurantes, peu de données humaines au 1^{er} trimestre, Légère augmentation de t* < au seuil tératogène (1,5°)
 - Gadolinium : prudence (4/6 non tératogènes chez l'animal), préférer les produits stables
- **Examens de médecine nucléaire (scintigraphie, TEP scanner) :**
 - ➡ La dose d'irradiation dépend de l'isotope utilisé, de sa demi vie, de son activité.
 - Scintigraphie technétium : dose reçue par le fœtus ≤ 10 mGy
 - ⚠ TEP scanner : irradiation liée à l'isotope + irradiation liée au scanner

Iode radioactive à visée thérapeutique formellement contre indiquée !

VII. Médicaments et allaitement

VII.1 Evaluation du risque



• **Aspect quantitatif**
La concentration plasmatique chez l'enfant allaité dépend de :

- Concentration plasmatique maternelle
- Passage dans le lait maternel
- Absorption du médicament par l'enfant

☞ *Considérée comme importante si >10% de la dose maternelle ajustée au poids*

• **Aspect chronologique**
Heure de la tétée par rapport au moment du pic de concentration dans le lait
→ intéressant pour les médicaments à ½ vie courte, prise juste après la tétée

• **Paramètres du médicament** : toxicité, profil de tolérance, modalités des prises, recul d'utilisation ?

VII.1 Evaluation du risque

• Raisonement par classe médicamenteuse : faux

Ex : Propranolol (Avlocardyl®), Labétalol (Trandate®) : dose reçue <1% ✓

≠

Aténolol (Ténormine®), Acébutolol (Sectral®) : dose reçue >10% (jusqu'à 30% !!) ✗
☞ cyanose/bradycardie/hypotension

Ex2 : Warfarine (Coumadine®) ✓ ≠ Fluindone (Previscan®) ✗

• Pas de corrélation stricte entre sécurité d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement
Ex : Lamotrigine (Lamictal®) : Déconseillé. Si allaitement entrepris ; surveillance clinique et surveillance du dosage sanguin de lamotrigine de l'enfant allaité nécessaires ; dose reçue importante, et très variable.


VII.2 Contre-indications

L' allaitement est contre indiqué avec une molécule si :

- Des effets indésirables sévères ont été rapportés pendant l'allaitement
- Les concentrations plasmatiques sont importantes chez les enfants allaités (dose reçue ≥ 10% de la dose maternelle ajustée au poids)
- Le profil de tolérance est mauvais chez les enfants

Dans la plupart des cas ; bénéfices > risques
Arrêt de l'allaitement justifié ?

VII.3 Règles de prescription



- ☞ Toujours essayer de trouver une **alternative thérapeutique autorisant l'allaitement** (médicaments les plus connus, les mieux évalués)
- ☞ Si un traitement court est contre-indiqué : **suspendre l'allaitement, faire tirer le lait (5 à 6 fois/j minimum) et le jeter pendant cinq demi-vies.**
- ☞ En cas de médicament à prise unique et à demi-vie courte, le prendre juste **après une tétée.**
- ☞ Choisir un médicament dont le **passage dans le lait est limité, et l'élimination rapide.**
- ☞ Choisir un médicament usuellement **utilisé en pédiatrie**, dont le profil de toxicité est rassurant.
- ☞ **Précautions en cas de prématurité** (immaturité des systèmes de détoxification).
- ☞ Penser devant toute manifestation anormale chez un enfant allaité, au rôle possible du médicament.

VII.4 Sources fiables

- **Livre : Medications and Mothers' Milk (Thomas Hale éditions 2012, 2014)**



- L1 : sécurité maximum
- L2 : bonne sécurité
- L3 : sécurité moyenne, calcul bénéfices/risques
- L4 : potentiellement dangereux
- L5 : contre-indiqué

- **Lactmed** (site anglophone)
- **CRAT, Centre de référence sur les agents tératogènes** (site francophone)
- **Les RCP du Vidal** : principe de précaution +++, données de pharmacocinétique
- **Pour une information personnalisée : Les centres régionaux de pharmacovigilance**



Annexe 2 : Questionnaire

QCM "MÉDICAMENTS ET GROSSESSE"

Solution d'exercice

Quiz 1

Énoncé
 Vous interrogez votre externe sur la thématique « médicaments et grossesse ».

Résultat
 Votre réponse est juste.

Correction

Votre choix	Choix attendu	Réponse
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	La prise médicamenteuse est responsable de 50% des malformations sévères.
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Le risque malformatif est maximal pendant la période d'organogénèse qui se déroule du 13ème au 56ème jour post conceptionnel.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Une prise médicamenteuse lors de la période fœtale (à partir de la fin du 2ème mois de grossesse), ne peut pas être létale.
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	La durée d'exposition à un médicament comprend la durée de la prise et 5 fois sa demi-vie.
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Pour obtenir une autorisation de mise sur le marché, l'étude de la tératogénèse d'un médicament est obligatoire dans deux espèces animales (un rongeur et un non rongeur).

1/10

Quiz 2 **Énoncé**

Une femme hypertendue, traitée par ramipril (TRIA TEC®), vient vous voir angoissée en consultation pour vous annoncer sa grossesse. Vous estimez la grossesse à 7 SA. L'examen clinique est normal, sa tension artérielle est à 145/85 mmHg ce jour. Quelle prise en charge vous paraît la plus adaptée ?

**Résultat**

Votre réponse est juste.

**Correction**Quiz 3 **Énoncé**

Vous suivez Madame P pour une épilepsie idiopathique depuis son adolescence. Actuellement équilibrée sous acide valproïque (DEPAKINE®), elle vous informe de son désir de grossesse.

**Résultat**

Votre réponse est juste.

**Correction**

Quiz 4 Énoncé

Votre patiente, enceinte de 8SA, consulte pour signes fonctionnels urinaires irritatifs. La patiente est apyrétique. La bandelette urinaire confirme le diagnostic de cystite.



Résultat

Votre réponse est juste.



Correction

Votre choix	Choix attendu	Réponse
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	L'ECBU est indispensable avant toute prescription d'antibiotique chez la femme enceinte.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vous attendez les résultats de l'ECBU pour traiter.
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Vous pouvez traiter votre patiente de manière probabiliste par une prise unique de fosfomycine trométamol (MONURIL®).
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	En cas d'échec du traitement probabiliste, après réception de l'antibiogramme, vous pouvez instaurer une antibiothérapie par céfixime (OROKEN®).
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	En cas d'échec du traitement probabiliste, après réception de l'antibiogramme, une antibiothérapie par sulfaméthoxazole triméthoprime (BACTRIM®) est une option à privilégier.

Quiz 5 Énoncé

Madame S est migraineuse depuis plusieurs années, équilibrée par amitriptyline (LAROXYL®), avec des prises ponctuelles d'ibuprofène en cas de crise. Elle vient vous voir pour son renouvellement et vous annonce joyeusement en fin de consultation le début de sa grossesse.



Résultat

Votre réponse est juste.



Correction

Votre choix	Choix attendu	Réponse
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vous ne modifiez pas votre ordonnance. Des prises ponctuelles d'ibuprofène sont sans conséquence quel que soit le terme de la grossesse.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vous l'informez que l'ibuprofène est contre indiqué avant 24SA en raison du risque de malformation rénale.
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Vous l'informez que le paracétamol est l'antalgique de première intention quel que soit le terme de la grossesse.
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Si nécessaire, vous autorisez la poursuite de l'amitriptyline.
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Des signes d'imprégnation atropinique ont été décrits chez des nouveau-nés de mères traitées par antidépresseurs tricycliques.

Quiz 6 Énoncé

Madame F âgée de 40 ans vient vous voir en consultation, déstabilisée par le reportage qu'elle a vu la veille sur le Distilbène®.

Sa mère a été traitée pour chacune de ses grossesses.

Madame F a fait une fausse couche à l'âge de 20 ans. Elle a arrêté sa contraception il y a 3 mois, dans le cadre d'un premier projet de grossesse. Vous tentez de répondre à ses interrogations.



Résultat

Votre réponse est juste.



Correction

Votre choix	Choix attendu	Réponse
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Malgré la preuve de l'inefficacité du Distilbène®, il a fallu attendre 24 ans pour que sa prescription soit interdite en France.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vous affirmez à Madame F que le Distilbène® ne peut pas être responsable de sa fausse couche.
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Le Distilbène® pourrait causer des anomalies urogénitales chez le fils de Madame F.
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Madame F a un risque de cancer du vagin plus important que le reste de la population.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Aucune des filles traitées in utero par le Distilbène® n'a pu mener une grossesse à terme.

Quiz 7 Énoncé

V. Madame J vient de déménager. Elle est enceinte de 22 SA. Elle était suivie pour une rhinite allergique et un asthme insuffisamment équilibré sous fluticasone et salmétérol (SERETIDE®). Elle vient vous voir pour son renouvellement de traitement.



Résultat

Votre réponse est juste.



Correction

Votre choix	Choix attendu	Réponse
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vous interrompez la fluticasone devant le risque majeur de macrosomie.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vous interrompez le salmétérol devant le risque de trouble du rythme fœtal.
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Vous n'hésitez pas à augmenter la posologie pour équilibrer l'asthme.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Le risque malformatif lié à l'utilisation du Salbutamol (VENTOLINE®) au premier trimestre est important.
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Vous autorisez la prise de desloratadine (AERIUS®), pour soulager les symptômes de la rhinite allergique.

Quiz 8 Madame X consulte au cabinet au mois de septembre en prévision d'une première grossesse. Elle souhaite arrêter sa contraception en décembre. Elle a apporté son carnet de vaccination.



Résultat

Votre réponse est juste.



Correction

Votre choix Choix attendu



Réponse

Vous lui prescrivez de l'acide folique à 0,4mg en prévention primaire des anomalies de fermeture du tube neural, à débiter 1 mois avant la conception.

Après vérification du carnet de vaccination, la vaccination ROR (rougeole oreillon rubéole) n'est pas à jour. Vous lui prescrivez un vaccin PRIORIX® et un vaccin contre la grippe saisonnière.

Elle revient vous voir un mois plus tard, avec ses vaccins et un test de grossesse positif.



Vous faites le vaccin antigrippal recommandé chez la femme enceinte.



Vous faites le PRIORIX®, pour que le nouveau-né bénéficie des anticorps maternels.



Vous ne faites pas le PRIORIX®, les vaccins vivants sont contre indiqués pendant la grossesse car responsables d'un syndrome poly malformatif.



Vous ne faites pas le PRIORIX®, les vaccins vivants sont contre indiqués pendant la grossesse en raison du risque théorique infectieux.

Quiz 9 *Énoncé*

Vous suspectez une embolie pulmonaire chez votre patiente enceinte de 8 SA. Vous l'adrez aux urgences pour confirmer votre diagnostic.



Résultat

Votre réponse est juste.



Correction

Votre choix Choix attendu



Réponse

Vous rassurez votre patiente, la réalisation d'un angioscanner pulmonaire (ou d'une scintigraphie au technétium) ne présente pas de risque accru de mort prénatale, de malformations, ou d'altération du développement mental.



La réalisation d'un angioscanner chez une femme enceinte pourrait justifier une interruption médicale de grossesse.



Les radiations ionisantes peuvent entraîner une augmentation du risque carcinogène.

Votre diagnostic est malheureusement confirmé. La patiente est hospitalisée.



Un traitement par HBPM ou HNF peut être initié.



Un relais précoce par AVK est conseillé.

Quiz 10 *Énoncé*

Madame F, enceinte de 7 SA, consulte pour odynophagie fébrile. Après réalisation d'un test de diagnostic rapide, vous diagnostiquez une angine bactérienne.



Résultat

Votre réponse est juste.



Correction

Votre choix Choix attendu



Réponse

Vous prescrivez une antibiothérapie par amoxicilline.



En cas d'allergie aux pénicillines, vous pouvez prescrire de l'azithromycine.

Elle revient vous voir 1 mois et demi après, pour aggravation marquée de son acné, à composante inflammatoire prédominante. Madame F avait bénéficié il y a plusieurs années d'un traitement par isotrétinoïne orale.



Si le traitement ne peut pas être reporté, un traitement local par peroxyde de benzoyle peut être proposé.



Si un traitement oral devient nécessaire, une cycline pourra être proposée.



L'isotrétinoïne orale est un tératogène majeur, responsable de malformations chez l'enfant traité *in utero* dans 25% des cas.

Annexe 3 : Références bibliographiques du diaporama

1. Durupt F, Coutet J, Salles B, Penaud JF, Durupt S. Thalidomide en 2005: mise au point et utilisation pratique. *J Pharm Clin.* 2005;24:145–157.
2. Eucher P. La thalidomide. Lorsque l'histoire doit éclairer l'avenir. *Louvain Med.* 2004;123:28–37.
3. Gorin I. Thalidomide. Dossier du CNHIM. 1997;18:45-69.
4. Lefrère J-J, Berche P. Les bébés du thalidomide. *Presse Med.* 2011;40:301-8.
5. Randall T. Thalidomide Has 37-Year History. *Jama.* 1990;263:1474.
6. Audit CO, Aimar C. Thalidomide: une avancée significative dans la compréhension du mécanisme de sa tératogénicité. *médecine/sciences.* 1997;13:595-6.
7. Des dangers réels, des dommages à grande échelle. *Rev Prescrire.* 2013;33:565-82.
8. Agostini A, Piechon L, Capelle M, Rondo I, Bretelle F, Roger V, et al. Grossesse et exposition au DES: quelles problématiques, quelles certitudes dans la prise en charge des grossesses? [Internet]. 2005 [cité 9 juin 2015]. Disponible sur: <http://www.lesjta.com/>
9. Salle B, Gaucherand P, Rudigoz R-C, Awada A. Retentissement obstétrical des malformations utérines dues au DES. *EMC, traité obstétrique, 5-061-A-10.* 1997;1.
10. Dieckmann W.J. & coll. Does administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value. *Am J Obst Gynecol.* 1953;66:1002-8.
11. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med.* 1971;284:878-81.
12. Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, Noller K, Herbst AL, Palmer JR, et al. Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Obstet Gynecol.* 2000;96:483-9.
13. Brouwers MM, Feitz WFJ, Roelofs L a. J, Kiemeney L a. LM, de Gier RPE, Roeleveld N. Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol? *Hum Reprod.* 2006;21:666-9.
14. Boissel J-P. Distilbène®: les responsables oubliés. *Médecine.* 2007;3:128–129.
15. Sabban F, Houfflin-Debargue V, Lucot JP, Vaast P, Dufour P, Codaccioni X, et al. DES syndrome et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2003;32:587-92.
16. Roy, M, Pitkin, MD. Vaginal and Cervical Abnormalities After Exposure to Stilbestrol In Utero. *Obstet Gynecol.* 2003;102:222.
17. Le Cossec, S. Distilbène Mon fils n'aura jamais son bac. opéra. 2014.

18. Rouzès A, Jonville-Béra A-P. Isotrétinoïne et grossesse : bilan français de 25 années de suivi. *Thérapie*. 2014;69:53-63.
19. Haute Autorité de Santé. Procuta : Commission de transparence [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr>
20. Isotrétinoïne orale (anti-acné) : un carnet de suivi pour chaque patiente traitée. *Rev Prescrire*. 2010;30:156-7.
21. Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra A-P, Mouret E, Elefant E, Dhellot H, Delmas C, et al. Isotrétinoïne : suivi de l'application des recommandations des prescriptions chez les femmes en âge de procréer. *Ann Dermatol Veneréol*. 2005;132:415-23.
22. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12:244-52.
23. ANSM. Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) : risque d'issues anormales de grossesse [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://www.anism.sante.fr>
24. Robert-Gnansia E, Amar E, Francannet C, Patouraud MH, Bethenod I, Desvignes G. Le registre France Centre Est de malformations congénitales. *Environnement, Risques & Santé*. 2005;4:385-93.
25. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 30 nov 2016]. Disponible sur: <http://lecrat.fr/>
26. Serreau R. Tératologie et utilisation des médicaments au cours de la grossesse. EMC, traité obstétrique, 5-020-A-70. 2011;1-9.
27. Vauzelle C, Elefant E, Vert P. Médicaments et grossesse : aspects néonataux. *Rev Méd Périnat*. 2014;6:29-38.
28. Bavoux F, Elefant E, Rey E, Pons G. Grossesse et médicaments. *Médecine thérapeutique*. 2001;7:69-81.
29. Beghin, D. Le passage placentaire des médicaments. *Rev med perinat*. 2014;6:12-20.
30. E. Autret-Leca, H. Cissoko, L. Bensouda-Grimaldi, A.P. Jonville-Béra. Evaluation du risque médicamenteux chez la femme en âge de procréer. *Réalités en Gynécologie-Obstétrique*. 2008;134:1-8.
31. Elefant E. Aspects méthodologiques de l'évaluation des médicaments tératogènes dans l'espèce humaine. *Rev Méd Périnat*. 2014;6:3-11.
32. InVS. Malformations congénitales et anomalies chromosomiques [Internet]. 2016 [cité 12 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr>
33. Perthus I, Amar E, De Vigan C, Doray B, Francannet C. État des lieux des registres de malformations congénitales en France en 2008. *Bull Epidemiol Hebd*. 2008;28:246-248.

34. Choisir un traitement avec une femme enceinte. *Rev Prescrire*. 2013;33:583-9.
35. Vidal 2016 : Dictionnaire. 92^e éd. Issy-les-Moulineaux, France: Vidal; 2016.
36. Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 10^e éd. Wolters Kluwer; 2014.
37. Abittan Gaëlle. Ces cotes qui n'ont plus la cote. *Québec Pharmacie*. 2008;55:17-20.
38. Jonville-Béra A-P, Vial, T. *Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque*. Elsevier Masson. 2012.
39. ANSM. Rappel des règles de bon usage des AINS [Internet]. 2013 [cité 23 févr 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>
40. afssaps. Rappel sur la contre-indication des AINS à partir du début du 6^{ème} mois de la grossesse, quelle que soit la voie d'administration [Internet]. 2009 [cité 23 févr 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>
41. Jeanmougin P, Le Bel J. Antibiothérapie chez la femme enceinte et allaitante. *EMC-traité de médecine Akos*. 2014;9:1-7.
42. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Infections urinaires au cours de la grossesse [Internet]. 2015 [cité 29 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com>
43. Mandelbrot L, Berrébi, A, Matheron, S, Blanche, S, Tubiana, R, Rouzioux, C. Infection par le VIH et grossesse : nouvelles recommandations 2013 du groupe d'experts français. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2014;43:534-48.
44. Fennira S, Khaldi MH, Rejeb MA, Ellouze Y, Kraiem S, Slimane ML. La prise en charge thérapeutique des troubles du rythme cardiaque au cours de la grossesse. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2011;60:97-101.
45. Bascoul C, Franchitto L, Parant O, Raynaud J-P. Psychotropes pendant la grossesse et l'allaitement : mise au point pratique. *Presse Med*. 2015;44:271-83.
46. Favrelière S, Nourrisson A, Jaafari N, Pérault Pochat M-C. Traitement par inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine de la dépression chez la femme enceinte : risques pour le fœtus et le nouveau-né. *encep*. 2010;36:133-8.
47. Elefant E, Cournot M-P, Assari F, Vauzelle C. Immunosuppresseurs utilisés dans les maladies systémiques : que faire en cas de grossesse ? *Presse Med*. 2008;37:1620-6.
48. Leroy C, Rigot J-M, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent A-S, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10.
49. Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, Collinet P, Vinatier D. Cancer du sein et grossesse. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2009;37:459-503.

50. Réseau CALG. Recommandations générales [Internet]. Cancer et grossesse : Centre national de référence. 2015 [cité 26 janv 2016]. Disponible sur: <http://cancer-grossesse.aphp.fr>
51. Rouzier R, Selleret L, Uzan S, Chabbert-Buffet N, Uzan C, Daraï E. Structuration nationale pour la prise en charge des cancers en cours de grossesse: réseau CALG. *Oncol.* 2013;15:208-11.
52. Gruslin A, Steben M, Halperin S, Money D, Yudin M. Immunisation pendant la grossesse. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;236:1093-101.
53. Groupe Vaccination et prévention de la SPILF. Vaccination antigrippale et grossesse [Internet]. 2015 [cité 13 déc 2016]. Disponible sur: <http://infectiologie.com>
54. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016 [Internet]. 2016 [cité 13 déc 2016]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr>
55. Marcellin L, Chantry A. Allaitement maternel (partie IV) : usages des médicaments, diététique et addictions – recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2016;15:156-65.
56. Vauzelle C, Beghin, D., Elefant E. Médicaments et allaitement maternel. EMC, Traité de médecine Akos, 8-0410. 2014.
57. Rigourd V, Cheung K, Amirouche A, Serreau R. Allaitement et médicaments. EMC, traité obstétrique, 5-111-A-10. 2012.
58. Hale T, Rowe H. Medications and Mothers' Milk. 2014.
59. LactMed [Internet]. [cité 2 janv 2017]. Disponible sur: <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>
60. Clément O, groupe CIRTACI. Utilisation des produits de contraste [Internet]. [cité 4 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.sfrnet.org>
61. Gambini D-J, Granier R. Effets indésirables des rayons X. EMC, traité Radiologie et imagerie médicale : principes et techniques - radioprotection, 35-09O-A-10. 2013.
62. CIPR (Commission internationale de protection radiologique). Publication 103. Recommandations 2007 de la CIPR. IRSN. Paris: Lavoisier Tec&Doc; 2009.
63. Brise H, Sirinelli, D, Chateil, JF, Cordoliani Y-S, Aubert, B, Silberman, B, et al. Inscrire la dose d'exposition dans les comptes rendus radiologiques : pourquoi? comment? *J Radiol.* 2007;88:411-4.
64. JORF n°226, texte n°35 Arrêté du 22 septembre 2006 relatif aux informations dosimétriques devant figurer dans un compte rendu d'acte utilisant les rayonnements ionisants [Internet]. 2006. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr>
65. De Santis M, Cesari E, Nobili E, Straface G, Cavaliere AF, Caruso A. Radiation effects on development. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews.* 2007;81:177-82.

66. Cordoliani Y-S, Foehrenbach H, Dion A-M, Lahutte M. Risques liés à l'exposition d'une grossesse aux rayonnements ionisants. *J Radiol*. 2005;86:601-6.
67. IRSN. FAQ Grossesse et exposition aux rayonnements ionisants [Internet]. [cité 14 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.irsn.fr>
68. Etard C, Aubert B. Analysis of foetal dose assessed by IRSN from 2004 to 2008. *Radioprotection*. 2009;44:479-493.
69. CIPR (Commission internationale de protection radiologique). Publication 84. Grossesse et irradiation médicale. Les Ulis: EDP Sciences; 2001.
70. Atwell TD, Lteif AN, Brown DL, McCann M, Townsend JE, LeRoy AJ. Neonatal Thyroid Function After Administration of IV Iodinated Contrast Agent to 21 Pregnant Patients. *American Journal of Roentgenology*. 2008;191:268-71.
71. Bulletin WHEC. L'échographie Doppler en obstétrique [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://www.womenshealthsection.com>
72. Newnham, JP, Doherty, DA, Kendall GE, Zubrick SR, Landau, LL, Stanley, FJ. Effects of repeated prenatal ultrasound examinations on childhood outcome up to 8 years of age : follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:2038-44.
73. Afssaps. Recommandations de l'agence européenne visant à limiter les risques de fibrose néphrogénique systémique liée à l'administration de produits de contraste à base de sels de gadolinium [Internet]. 2009 [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.anism.sante.fr>
74. Bonardel, G. Information et communication en médecine nucléaire : vers une nécessaire harmonisation. *Med Nucl*. 2015;39:300-7.
75. Schaefer C, Meister R, Wentzeck R, Weber-Schoendorfer C. Fetal outcome after technetium scintigraphy in early pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2009;28:161-6.

AUTEUR : PRUVOT Marion

Date de Soutenance : 02 mars 2017

**Titre de la Thèse : Réalisation d'un support pédagogique numérique en ligne
« Médicaments et grossesse »**

Thèse – Médecine générale - Lille 2017

Cadre de classement : DES de Médecine générale

Mots-clés : médicaments, grossesse, allaitement, tératogénicité, fœtotoxicité, radiations, e-learning

Résumé :

Contexte : Bien qu'il permette de diffuser des connaissances à un large public, l'enseignement médical en ligne reste insuffisamment utilisé et promu par les Facultés de Médecine. L'enjeu actuel est d'intégrer l'usage du numérique dans les formations médicales.

Pendant la grossesse par ailleurs, les effets toxiques et tératogènes des médicaments sont insuffisamment connus des médecins qui prennent en charge les femmes enceintes. Peu de temps est disponible pour aborder ce thème en cours de formation.

Objectif : Réaliser un support pédagogique numérique en ligne sur le thème « médicaments et grossesse ».

Méthode : Rédaction d'un diaporama rassemblant des informations issues à la fois de la littérature, du site du Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT), du résumé des caractéristiques du produit, ainsi que d'un livre de pharmacovigilance français faisant référence dans le domaine.

Résultats : Ce support d'une durée totale de 1h56 est constitué de 7 vidéos, suivies d'un questionnaire comprenant 10 QCM. Il est présenté par des universitaires de Gynécologie-Obstétrique et de Pharmacovigilance, ainsi que par un médecin généraliste. Il traite des grandes histoires qui émaillent le thème - thalidomide, diéthylstilbestrol, isotrétinoïne et acide valproïque -, des principes à respecter et des spécificités par classes médicamenteuses, avant d'aborder les trois thèmes particuliers que sont les vaccinations et radiations ionisantes pendant la grossesse, ainsi que la prescription médicamenteuse pendant l'allaitement.

Conclusion : Ce support pédagogique numérique « Médicaments et grossesse » a été mis en ligne sur le site de l'Université Lille 2 (MOODLE). Ce type moderne d'enseignement devra faire l'objet d'une évaluation comparative vis-à-vis des enseignements présentiels traditionnels.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Michel COSSON

Assesseurs : Madame le Professeur Véronique DEBARGE

Madame le Docteur Sophie GAUTIER

Madame le Docteur Anne Marie REGNIER

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Damien SUBTIL