

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le Vendredi 14 Juin 2019

Par Melle DELPLANQUE Alice

**Rôle du pharmacien d'officine dans le conseil et la prise en charge des
petits maux de la grossesse – Enquête auprès de pharmacies**

Membres du jury :

Président : Gressier, Bernard, Praticien hospitalier, Faculté de Pharmacie, Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Dine, Thierry, Praticien hospitalier, Faculté de Pharmacie, Lille.

Assesseur : Ulrich, Bernard, Pharmacien d'officine, La Madeleine.



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie

M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE- LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL

Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur Bernard Gressier, professeur en Pharmacologie, faculté de Pharmacie de Lille. Merci d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse. Veuillez trouver ici, l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur Thierry Dine, professeur en Pharmacie clinique, faculté de Pharmacie de Lille. Merci d'avoir accepté de m'encadrer sur ce projet. Merci pour l'intérêt que vous avez accordé à mon sujet.

A Monsieur Bernard Ulrich, pharmacien d'officine à La Madeleine. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre accueil et votre formation si précieuse durant mon stage de sixième année.

Je remercie également mes proches qui m'ont accompagné durant ces études.

A ma famille,

Mes parents, qui m'ont toujours soutenu, surtout durant la PACES ! Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous faites pour moi chaque jour.

Mes frères et sœur : Polo, Somuch et Mushi ! Worst&Best forever ! Je n'oublie évidemment pas Pom, Titi et Hono ! Toujours de bons moments en famille, je suis très heureuse de votre présence aujourd'hui.

A Maxime, merci pour tout. Tu as toujours été là pour moi, au lycée, en PACES (binôme de choc) et durant mes études. Plus particulièrement depuis cinq ans. Merci pour ton écoute, ton soutien et ton amour si important pour moi.

A mes amis,

De la fac avec la team « Chill » ou « Poufsouffle », Texi, Caro, Marie, Robin et Marine ! Merci les copains pour tous ces souvenirs, les examens, les rattrapages, les stages et toutes les soirées ! Avant dernière à passer ma thèse, bientôt les vacances tous ensemble (promesse du petit doigt) ! A Maxence (bibi !).

Les Poneys, merci pour toutes nos soirées, nos vacances, festivals et j'en passe... Que de bons moments passés avec vous ! En particulier Jeanne-Jeanne, merci pour ton livre d'obstétrique et tes cours qui m'ont beaucoup aidé pour la rédaction de ma thèse, j'ai hâte que notre projet se concrétise !

Mado, ma truite ! Toujours là pour moi, depuis bientôt 14 ans maintenant...

A Harry !

Et tous ceux présents aujourd'hui !

1.	<i>Phases de développement du fœtus</i>	32
1.1.	Période péri-implantatoire	32
1.2.	Période embryonnaire.....	33
1.3.	Période fœtale	34
2.	<i>Classification des médicaments selon leur risque sur le développement du fœtus</i>	34
2.1.	Les risques en fonction de l'âge gestationnel	34
2.1.1.	Période péri-implantatoire	35
2.1.2.	Période embryonnaire	35
2.1.3.	Période fœtale.....	35
2.1.4.	Risque néonatal	35
2.2.	Les malformations congénitales.....	36
2.2.1.	Tératologie	36
2.2.1.1.	Spécificité de la substance : caractère physicochimique	36
2.2.1.2.	Relation dose-effet.....	36
2.2.1.3.	Sensibilité d'espèce	37
2.2.1.4.	Age gestationnel	37
2.2.2.	Foetotoxicité	37
2.3.	Classification des médicaments en fonction de leur risques tératogènes	38
2.3.1.	Classification selon la FDA.....	38
2.3.2.	Classification selon l'ANSM.....	39
2.3.3.	Classification selon le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes)	40
III.	Principaux drames médicamenteux et réglementation française	41
1.	<i>Thalidomide et valproate de sodium</i>	41
1.1.	Thalidomide	41
1.1.1.	Historique	41
1.1.2.	Mécanisme action.....	41
1.1.3.	Tératologie.....	41
1.1.4.	Impact et utilisation actuelle	42
1.2.	Valproate de Sodium	43
1.2.1.	Historique	43
1.2.2.	Tératogénicité.....	43
1.2.3.	Impact.....	43
2.	<i>Méthodes d'évaluation des risques médicamenteux pendant la grossesse</i>	44
2.1.	Les données précliniques :	45

2.2.	Les études sur l'homme	45
2.2.1.	Les cas isolés :	45
2.2.2.	Les données prospectives	46
2.2.3.	Les données rétrospectives.....	46
3.	<i>Nouvelle réglementation à l'intention des titulaires d'AMM : apposition du pictogramme grossesse</i>	46
3.1.	Contexte :	46
3.2.	Les médicaments concernés	46
3.3.	Les différents pictogrammes	47
3.4.	Les contrôles.....	48
Deuxième partie : Optimisation de la prise en charge des femmes enceintes à l'officine		49
I.	Consommation de médicaments durant la grossesse	49
1.	<i>Les chiffres</i>	49
1.1.	Exposition aux médicaments durant la grossesse	49
1.2.	Nombre de médicament par grossesse	49
2.	<i>Médicaments concernés</i>	50
3.	<i>Automédication</i>	50
3.1.	Définition	50
3.2.	Les chiffres.....	50
3.3.	Les médicaments concernés	50
3.4.	Risques	51
3.4.1.	Risques théoriques.....	51
3.4.2.	En cas de grossesse	51
II.	Rôle de l'équipe officinale	51
1.	<i>Prescription et délivrance</i>	51
1.1.	Place de la phytothérapie	52
1.2.	Place de l'aromathérapie	52
1.3.	Place de l'homéopathie.....	52
2.	<i>Bases de données disponibles</i>	53
2.1.	Le Vidal – RCP	53
2.2.	Le CRAT	53
2.2.1.	Historique	53
2.2.2.	Actions.....	54
2.2.3.	En pratique	54
2.3.	Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).....	54
2.3.1.	Pharmacovigilance	54

2.3.2.	Place des CRPV et missions.....	55
2.3.3.	Cas de la grossesse.....	55
2.4.	Le site GPR (Guide de Prescription et Rein)	55
3.	<i>Réactions à la suite de l'apposition des pictogrammes grossesses</i>	56
3.1.	Réaction du CRAT	56
3.2.	Réaction de l'académie nationale de médecine.....	57
3.3.	Traitement de l'asthme et pictogrammes grossesses	57
3.4.	Substituts nicotiniques et pictogrammes grossesse.....	57
3.5.	L'officine face aux pictogrammes.....	58
3.5.1.	Inquiétude des femmes enceintes.....	58
3.5.2.	Sources d'erreur pour le pharmacien	58
III.	Fiches synthèses – Conseils à apporter face aux petits maux de la grossesse	59
1.	<i>Les troubles digestifs</i>	60
1.1.	Les nausées et vomissements.....	60
1.2.	Le reflux gastro-œsophagien	61
1.3.	La constipation.....	62
2.	<i>Les troubles veineux</i>	63
2.1.	Les jambes lourdes.....	63
2.2.	Les hémorroïdes.....	64
3.	<i>La douleur - les lombalgies</i>	65
Troisième partie : Enquête sur la prise en charge des femmes enceintes à l'officine.....		
I. Présentation de l'enquête.....		67
1.	<i>Contexte</i>	67
2.	<i>Matériels et méthodes</i>	67
II. Résultats		69
1.	<i>Situation professionnelle</i>	69
2.	<i>Place des femmes enceintes dans la demande de conseils à l'officine</i>	70
2.1.	Proportion de femmes enceintes vus par mois à l'officine	70
2.2.	Importance de la demande de conseil en général	70
3.	<i>Evaluation du niveau d'aisance</i>	71
4.	<i>Supports utilisés</i>	72
5.	<i>Pathologies et automédication</i>	73
6.	<i>Utilisation et utilité de fiches synthèses</i>	74
7.	<i>Les pictogrammes grossesses</i>	74
7.1.	Avis de l'équipe officinale.....	74

7.2. Impact sur la délivrance issue d'une prescription.....	76
7.3. Impact sur la délivrance dans le cadre d'un conseil.....	77
III. Discussion	78
Conclusion.....	85
Annexes.....	87
Annexe 1 – Médicaments et grossesse : les bons réflexe (ANSM).....	87
Annexe 2 – Enquête : Prise en charge de la femme enceinte à l'officine.....	92
Annexe 3 – Médicaments et grossesse : Mode d'emploi (ANSM).....	94
Bibliographie.....	99

Liste des figures

Figure 1 : Structure du placenta(6)	27
Figure 2: Impact des caractéristiques physico-chimiques sur le passage transplacentaire par diffusion passive (7)	29
Figure 3: Principaux facteurs régulant le transfert placentaire des médicaments (7)	30
Figure 4: Transfert placentaire des principaux médicaments utilisés au cours de la grossesse(16).....	31
Figure 5: Segmentation et migration de l'embryon dans la trompe et éclosion dans la cavité utérine.(6).....	32
Figure 6: Le blastocyste et ses dérivés(6)	33
Figure 7: Principaux dérivés des feuillets embryonnaires (17)	34
Figure 8: Effets potentiels d'un médicament en fonction de la période de développement (14).....	35
Figure 9: Périodes sensibles du développement embryonnaire et fœtale (27).....	37
Figure 10: Principaux médicaments à risque en fin de grossesse (16)	38
Figure 11: Classification des médicaments selon les données issues des études réalisées chez l'animal selon l'ANSM (27).....	39
Figure 12: les "bébés thalidomide" (29)	42
Figure 13: Pictogramme médicament + grossesse = Danger (45)	47
Figure 14: Pictogramme médicament + grossesse = Interdit(45)	47
Figure 15: Pictogramme médicament + grossesse = Danger - Spécialités à base de valproate de sodium(45).....	47
Figure 16: Répartition des catégories professionnelles	69
Figure 17: Proportion de femmes enceintes vus par mois à l'officine	70
Figure 18: Estimation de la demande de conseils des femmes enceintes	71
Figure 19: Equipe officinale : Evaluation du niveau d'aisance face aux demandes de conseils des femmes enceintes.....	71
Figure 20: Ressources utilisées.....	72
Figure 21: Principales pathologies rencontrées lors de demande de conseils	73
Figure 22: Avis relatifs à la mise en place des pictogrammes grossesses	74
Figure 23: Avis relatifs à l'utilité des pictogrammes	75
Figure 24: Avis relatifs à l'inutilité des pictogrammes	76
Figure 25: Prescription - Délivrance d'un médicament comportant un pictogramme à une femme enceinte	76

Figure 26: Délivrance d'un médicament comportant un pictogramme prescrit à une femme enceinte - Impact sur la validation de la prescription	77
Figure 27 Délivrance d'un médicament comportant un pictogramme grossesse à une femme enceinte dans le cadre d'un conseil :	77
Figure 28 : Conseil d'un médicament comportant un pictogramme grossesse - Impact sur la femme enceinte	78
Figure 29: Vidal – Titanoréine (96)	83
Figure 30 : CRAT – Hémorroïdes (91).....	84

Liste des abréviations

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP-HP	Assistance publique hôpitaux de paris
CFA	Centre de formation d'apprentis
CHU	Centre hospitalier universitaire
CI	Contre-indiqué
COX2	Cyclo-oxygénase de type 2
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
CRPV	Centres régionaux de pharmacovigilance
CYP	Cytochrome
DGS	Direction générale de la santé
EFEMERIS	Evaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leurs risques
EMA	Agence européenne des médicaments
ENTIS	European Network of teratology information services
FDA	Food and drug administration
GABA	Acide γ aminobutyrique
GH	Hormone de croissance
GPR	Guide de prescription et rein
HAS	Haute autorité de santé
HCG	Hormone chorionique gonadotrope
HCS	Hormone chorionique somatotrophique
HPL	Hormone lactogène placentaire
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
OMS	Organisation mondiale de la santé
RCP	Résumé des caractéristiques des produits
RGO	Reflux gastro œsophagien

Introduction

Afin de sensibiliser le public sur les risques embryofœtotoxiques de l'alcool, une série de dispositions et notamment l'apposition du pictogramme « ZERO ALCOOL » pendant la grossesse, est mis en place depuis le 2 Octobre 2006. L'alcool passe en effet très bien la barrière placentaire et cible notamment le système nerveux central fœtal. Cette substance est à l'origine, en cas d'une consommation élevée, du syndrome d'alcoolisation fœtale.(1)

La prise de médicament durant la grossesse est elle aussi liée à certains risques plus ou moins graves pour le fœtus. Même si d'une manière générale, les autorités de santé recommandent d'éviter leur utilisation durant cette période, la femme enceinte est souvent amenée à en consommer, que ce soit dans le cadre d'une pathologie chronique ou liée à l'apparition de troubles variés due aux nombreux changements physiologiques liés à la grossesse.

La délivrance d'un médicament en officine constitue la dernière étape de son circuit avant son administration chez le patient. Dans le cadre de la grossesse, le pharmacien doit donc pouvoir accompagner et sécuriser la prise médicamenteuse chez la femme enceinte. Pour cela, des connaissances solides sont nécessaires. Cependant les données concernant la prise de médicaments durant cette période ne sont que peu présentes. Comment optimiser cette prise en charge à l'officine ? Au moyen de quels outils ? Quels sont les médicaments pouvant être conseillés ou délivrés sous prescription dans le cadre des petits maux de la grossesse ? L'apposition des pictogrammes grossesses constitue-t-elle une aide pour le professionnel de santé ?

Afin de répondre à ces questionnements, dans une première partie, sera tout d'abord rappelé l'impact de la grossesse sur la prise médicamenteuse. Nous détaillerons ensuite les principaux risques médicamenteux liés à la grossesse, leur évaluation ainsi que la réglementation actuelle quant à l'apposition des pictogrammes grossesse.

Dans une deuxième partie, après un bref rappel sur la consommation de médicament durant la grossesse, sera présenté le rôle des pharmaciens dans la prise en charge des femmes enceintes à l'officine, les sources d'informations disponibles ainsi que la présentation de quelques fiches conseils afin d'optimiser cette prise en charge.

Enfin, nous poursuivrons par une étude portant sur la prise en charge des femmes enceintes à l'officine. Cette enquête permettra d'évaluer le ressenti des membres de la pharmacie face aux demandes de conseils de la part des femmes enceintes, les outils utilisés et l'avis relatif à la mise en place de ces nouveaux pictogrammes grossesse.

Première partie : Médicaments et grossesse

I. Modifications physiologiques de la grossesse et impact sur la prise médicamenteuse

1. Modifications pharmacocinétiques chez la femme enceinte

Même si les données sont limitées, de nombreuses modifications surviennent au cours de la grossesse et peuvent modifier le devenir des médicaments au sein de l'organisme. En effet, certains changements physiologiques impactent sur la pharmacocinétique des médicaments.(2)

Pour rappel, les quatre étapes de pharmacocinétique du médicament sont : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

1.1. L'absorption

La grossesse entraîne une réduction de la motilité gastro-intestinale et l'augmentation de la durée du transit gastro-intestinale.(3) Ces changements peuvent être à l'origine d'une augmentation de la vitesse d'absorption et une diminution de la concentration maximale du médicament. La grossesse entraîne également une baisse du pH gastrique (avec la diminution de production de protons et la hausse de production de mucus gastrique) qui provoque une baisse de la biodisponibilité des acides faibles et donc de certains médicaments. (2,4) (5)

1.2. La distribution

Une fois administré, le médicament va se distribuer dans l'organisme de la mère, le placenta, le fœtus et le liquide amniotique.(4)

D'un point de vue général, le volume de distribution va augmenter tout au long de la grossesse. En effet, on observe une augmentation progressive du volume plasmatique et une augmentation du volume d'eau corporelle totale. (3) Ces changements peuvent modifier la distribution des médicaments hydrosolubles ou ceux ayant un petit volume de distribution.(2)

La hausse du volume plasmatique entraîne également une baisse de concentration des protéines plasmatiques, notamment l'albumine. Cette baisse de protéines plasmatiques est à l'origine d'une hausse de la fraction libre (et active) des molécules se liant aux protéines plasmatiques.(3,5) (6) De plus, la grossesse provoque une augmentation de la synthèse de lipides, d'hormones stéroïdiennes et placentaires. Ces composés entrent donc en compétition avec les médicaments pour ces sites de liaison aux protéines plasmatiques. (2,4) Parallèlement, le volume de graisse augmente aussi (de 3 à 4 Kilogrammes), et peut donc augmenter le volume de distribution des molécules liposolubles.(3)

1.3. Métabolisation

Durant la grossesse, s'observe en général une augmentation du métabolisme hépatique des médicaments. Le flux sanguin hépatique est augmenté, on observe également une augmentation des concentrations d'œstrogènes et progestérones, (5) cette hausse d'hormone agit sur l'activité enzymatique hépatique en avec notamment une hausse d'expression des isoenzymes CYP3A4, CYP2A6, CYP2C9 et CYP450 (isoenzyme responsable de la métabolisation de nombreux médicaments), et la baisse d'activité des CYP1A2 et 2C19.(2)

1.4. Elimination

L'élimination se fait essentiellement par voie rénale. Elle est-elle aussi modifiée durant la grossesse du fait d'une augmentation du flux sanguin rénale et du débit de filtration glomérulaire qui entraînent une majoration de l'élimination rénale des médicaments.(2,4)

2. Passage transplacentaire des médicaments

2.1. Physiologie et rôle du placenta

Le placenta a longtemps été considéré, à tort, comme une barrière entre la mère et le fœtus. En réalité, c'est un organe éphémère complexe, jouant le rôle d'interface et assurant les échanges entre les deux organismes, permettant ainsi le développement de l'embryon puis du fœtus.

2.1.1. Structure du placenta

Le placenta peut se localiser n'importe où dans la cavité utérine, sa structure sera définitive à la fin du quatrième mois de grossesse. (7) Il présente une double origine : une partie fœtale, constituée par le trophoblaste ou chorion et une partie maternelle, dérivée de l'endomètre. Ces deux plaques sont séparées par la chambre intervillieuse.(8) (figure 1)

Au fur et à mesure du développement, la surface d'échange augmente et l'épaisseur diminue, ce qui facilite le passage des médicaments. (9,10)

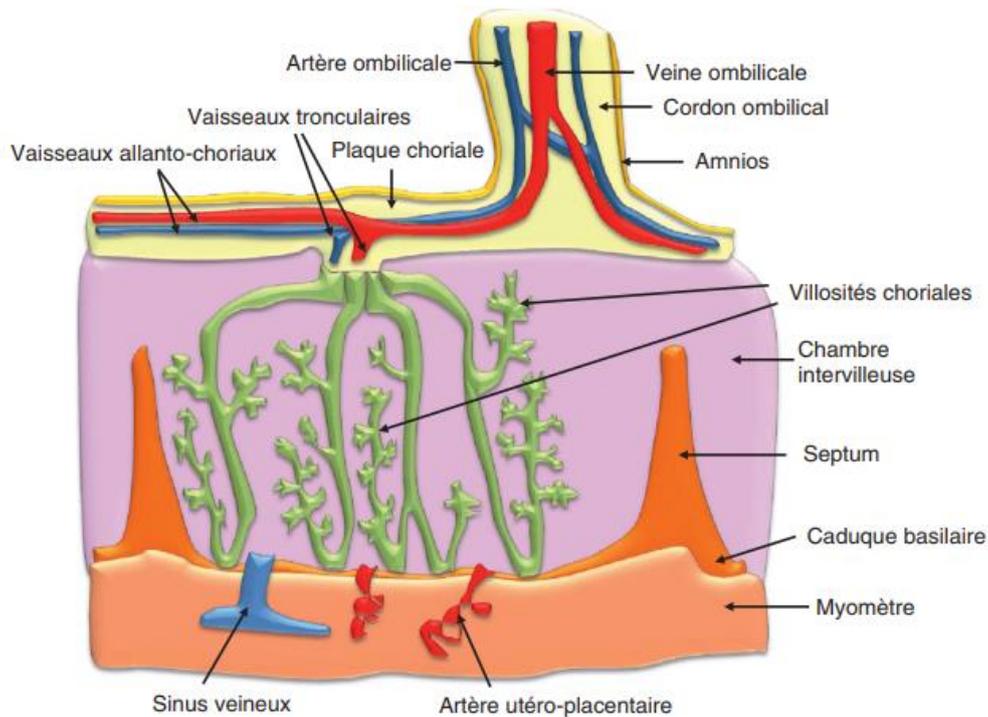


Figure 1 : Structure du placenta(7)

2.1.2. Vascolarisation du placenta

Le placenta a une double structure vasculaire et permet les échanges gazeux et métaboliques entre le sang de la mère et le sang du fœtus. C'est par l'artère utéro-placentaire que le sang maternel traverse le myomètre et entre dans la chambre intervillieuse sous forme de jet produit par la pression artérielle maternelle. Le sang circule alors au niveau des villosités placentaires, ce qui permet la réalisation d'échanges fœto-maternelles.(7,10) Il n'y a jamais de communication direct entre les deux systèmes vasculaires.(11) (figure 1)

Le drainage vers la circulation systémique maternelle se fait par l'intermédiaire des plexus veineux myométriaux.

2.1.3. Rôle du placenta

Le placenta assure le transport de nutriments, gaz, électrolytes et médicaments. Il permet également la synthèse d'hormones et de facteurs de croissances, et assure la protection du fœtus contre les défenses immunologiques de la mère. (7,10,12,13)

Grâce aux transports passifs, à la diffusion facilitée, aux transports actifs et aux phénomènes de transendocytose, le placenta permet le transfert de substances naturelles essentielles au bon développement du fœtus.(10,14)

2.1.3.1. Echanges gazeux

Grâce à la perméabilité du placenta aux gaz respiratoires, oxygène et dioxyde de carbone diffusent de manière passive du sang maternel vers le sang fœtal et inversement. Le placenta joue le rôle du poumon fœtal (10,11)

2.1.3.2. Transfert de nutriments

Le glucose, les acides aminés, les lipides, eau et électrolytes sont transportés vers le fœtus via le placenta par différents types de transport. (10)

Les échanges d'eau et électrolytes s'effectuent par diffusion simple, sauf pour le fer et le calcium qui nécessitent un transport actif. Le transport du glucose se fait par diffusion facilitée (11)

2.1.3.3. Transfert de médicaments

Selon les caractéristiques du médicament, et facteurs maternels et fœtaux, les médicaments passent plus ou moins le placenta par diffusion passive, facilitée, transport actif ou par endocytose.(8,10,12)

2.1.3.4. Fonctions endocrines

Le tissu placentaire sécrète des hormones polypeptidiques indispensables au bon déroulement de la grossesse comme l'hormone HCG (hormone chorionique gonadotrope), HPL (hormone lactogène placentaire), hCS (hormone somatotrope) et en moindre quantité la GH placentaire (hormone de croissance). Le placenta permet aussi la synthèse d'hormones stéroïdiennes dès la sixième semaine de grossesse comme la progestérone et l'œstradiol. (10) Ces hormones permettent le maintien de la gestation ainsi que la croissance, le développement fœtal et le déclenchement du travail en fin de grossesse. (11)

2.1.3.5. Autres fonctions

L'expression de facteurs de croissances et de neuropeptides est également assurée par le placenta.

Le placenta permet enfin de jouer un rôle immunomodulateur, c'est-à-dire la mise en place de mécanisme de tolérance maternel lors de l'implantation de l'unité foeto-placentaire. (10)

2.2. Mécanismes de transfert placentaire

2.2.1. Les échanges foetoplacentaires

La circulation placentaire met en commun la circulation maternelle et la circulation fœtale. En effet, le sang maternel passe dans la chambre intervillieuse via l'artère utéro-placentaire, c'est autour des villosités placentaires que le sang va diffuser et

s'insérer dans la circulation fœtale. La circulation fœtale se fait en système clos, le sang fœtal arrive par les deux artères ombilicales via les capillaires fœtaux se situant aux niveaux des villosités placentaires et repart vers la veine ombilicale. (Figure 1)

2.2.2. Modes de transfert placentaire

Il existe différents mécanismes de transfert placentaire, tous liés à plusieurs facteurs :

- La superficie du placenta qui aura tendance à augmenter au cours de la grossesse.
- L'épaisseur du placenta qui diminue au cours de la grossesse.
- Le débit sanguin maternel dans la chambre intervillieuse.
- La pression hydrostatique de la chambre intervillieuse.
- La pression des capillaires fœtaux
- La différence de pression osmotique entre le compartiment maternel et fœtal.(10)

2.2.2.1. La diffusion passive

La diffusion passive est un mécanisme non saturable, dépendant du gradient de concentration et ne nécessitant pas d'énergie. La diffusion passive suit la loi de Fick : le transfert d'une substance dépend de la surface membranaire, de l'épaisseur membranaire et de la différence de concentration fœto-maternelle.(10) Ce mécanisme est favorable aux molécules de faible poids moléculaire, non ionisées, liposolubles ($\log P > 1$) et non liées aux protéines plasmatiques. Ce type de transport concerne la plupart des médicaments.(figure 2) (4,8,15)

Caractéristiques physico-chimiques	Impact du critère sur le passage			
	Très favorable	Favorable	Défavorable	Très défavorable
MM (Da)	< 350	350-500	500-1 000	> 1 000
log P	> 2	1-2	0,1-1	< 0,1
Liaison protéique (%)	< 50	50-90	90-98	> 98
Ionisation (%)	< 1	1-10	10-90	> 90

Da : dalton ; MM : masse moléculaire

Figure 2: Impact des caractéristiques physico-chimiques sur le passage transplacentaire par diffusion passive (8)

2.2.2.2. La diffusion facilitée

C'est un mécanisme ne nécessitant pas d'énergie, et dépendant du gradient de concentration électrochimique, mais il est saturable et nécessite la présence d'un transporteur. (10) Ce mode de transfert concerne les molécules peu lipophiles ou volumineuses comme les sucres ou les vitamines.

2.2.2.3. Le transport actif

C'est un transport qui requiert de l'énergie, contre le gradient de concentration et saturable.(10) Ce mécanisme concerne surtout les ions, acides aminés et nutriments.

2.2.2.4. L'endocytose

L'endocytose nécessite la liaison de molécule à des sites spéciaux situés sur la membrane, cela engendre un procédé d'invagination de la membrane et la formation de vésicule.(10) Ce processus est notamment observé lors de transfert de virus par exemple.

2.2.3. Transfert placentaire des médicaments

A l'exception des molécules à poids moléculaire élevé (insulines et héparines par exemple), presque tous les médicaments passent le placenta à différents degrés. Les concentrations atteintes dans le sang fœtal ne dépassent pas 50 à 60% de la concentration maternelle. (4)

Le passage de médicaments à travers le placenta peut se faire de différentes manières, essentiellement par diffusion passive, mais aussi par diffusion facilitée, transport actif et endocytose. Ces mécanismes sont influencés par différents facteurs : facteurs liés aux médicaments, les facteurs maternelles, placentaires et facteurs fœtaux. (16) (8)

<p>Propriétés du médicament :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Structure chimique • Poids moléculaire • Concentration • Demi-vie • Liaison aux protéines plasmatiques • Liposolubilité • Ionisation • Stabilité 	<p>Facteurs placentaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stade de la grossesse • Épaisseur de l'interface fœto-maternelle • Surface d'échange • Débit placentaire • Métabolisme • Affinité et liaison tissulaire • Présence de transporteurs
<p>Facteurs maternels :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stade de la grossesse • pH sanguin • Débit utérin • Modifications pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme, élimination) • Maladies et thérapies • Âge 	<p>Facteurs fœtaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stade de la grossesse • Affinité et liaison tissulaire • Métabolisme • Excrétion rénale • Recirculation entre les compartiments amniotique et allantoïdien et la circulation fœtale • Maladies

Figure 3: Principaux facteurs régulant le transfert placentaire des médicaments (8)

Plus récemment a été observé le mécanisme de transport actif (c'est-à-dire contre le gradient de concentration et nécessitant de l'énergie) qui nécessite la présence de transporteurs à la surface du placenta. Il existerait deux types de transporteurs, des transporteurs d'efflux qui limitent l'entrée des substances vers le fœtus et des transporteurs d'influx qui favorisent l'entrée de substances vers le fœtus. (8,9)

2.2.4. Classement des médicaments en fonction de leur degré de transfert

Les médicaments peuvent être classés en fonction de leur degré de transfert placentaire, on observe trois niveaux de transfert :

- Transfert élevé, le médicament traverse rapidement le placenta et atteint des concentrations proches voire supérieures aux concentrations maternelles.
- Transfert limité, les concentrations fœtales sont inférieures aux concentrations maternelles.
- Absence de transfert placentaire (comme l'insuline, ou les héparines de bas poids moléculaires c'est-à-dire molécules à poids moléculaire élevé).(16,17)

Tableau I. – Transfert placentaire des principaux médicaments utilisés en cours de grossesse.

Transfert placentaire	Élevé ou en excès*	Limité
Antibiotiques et antiviraux		
Pénicillines	Ampicilline, amoxicilline, méthicilline	Pipéracilline
Céphalosporines		Céfotaxime, céfuroxime
Aminosides		Amikacine, gentamicine, kanamycine
Antibiotiques divers	Fosfomycine, thiamphénicol	Rifampicine, sulfasalazine
Antiparasitaires	Pyriméthamine, sulfadiazine	Spiramycine
Antiviraux	Aciclovir, ganciclovir	
Médicaments du système nerveux central		
Anticonvulsivants	Acide valproïque* Phénobarbital, phénytoïne	Carbamazépine
Benzodiazépines	Chlordiazépoxide, diazépam*, lorazépam, midazolam, nitrazépam	
Antidépresseurs	Lithium, fluoxétine	
Médicaments cardiovasculaires		
Digitaliques	Digoxine	
Bêta-bloquants	Bétablocol, sotalol	Propranolol
Antiarythmiques	Flécaïne	Amiodarone
Antihypertenseurs	Clonidine, méthyl-dopa	
Diurétiques		Furosémide, hydrochlorothiazide
Médicaments anesthésiques et analgésiques - curares		
Anesthésiques généraux	Kétamine*, séco-barbital, thiopenthal	Méthoxyflurane, propofol
Anesthésiques locaux		Bupivacaïne, lidocaïne, mépivacaïne
Analgésiques	Morphine	Alfentanil, pentazocine, péthidine
Curares		Atracurium, pancuronium, d-tubocurarine Vécuronium
Médicaments divers		
Anti-inflammatoires stéroïdiens		Dexaméthasone, bétaméthasone
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Acide salicylique, indométacine	
Antalgiques	Paracétamol	
Antituberculeux	Ranitidine	Cimétidine, métoclopramide, oméprazole
Xanthines	Aminophylline, caféine	Théophylline

Figure 4: Transfert placentaire des principaux médicaments utilisés au cours de la grossesse(17)

3. Pharmacologie fœtale

Après le passage placentaire, la distribution du médicament varie selon la circulation fœtale. Le médicament arrive par la veine ombilicale et va shunter partiellement le foie et le poumon. La barrière hématoencéphalique présente une immaturité pendant la période fœtale, on peut donc prévoir une exposition importante notamment au niveau du système nerveux central.(5)

Le lien avec les protéines plasmatiques et donc l'inactivation du médicament est plus faible chez le fœtus, ce qui peut augmenter son activité.(4)

On peut dire que le métabolisme fœtal commence réellement à la dernière phase de la grossesse. En effet, la métabolisation est encore immature chez le fœtus. Les mécanismes d'oxydation sont présents précocement, mais les réactions de conjugaison sont longtemps immatures. Ce déséquilibre peut être à l'origine de certains effets malformatifs chez le fœtus.(4) (17)

L'élimination se fait par la voie maternelle et vers le liquide amniotique par diurèse fœtale. (17)

II. Développement du fœtus et risques médicamenteux

1. Phases de développement du fœtus

1.1. Période péri-implantatoire

De la fécondation à l'implantation, cette période est marquée par une succession de divisions mitotiques, la migration du zygote de la trompe vers la cavité utérine, sa segmentation et son implantation dans la cavité utérine. (7,15)

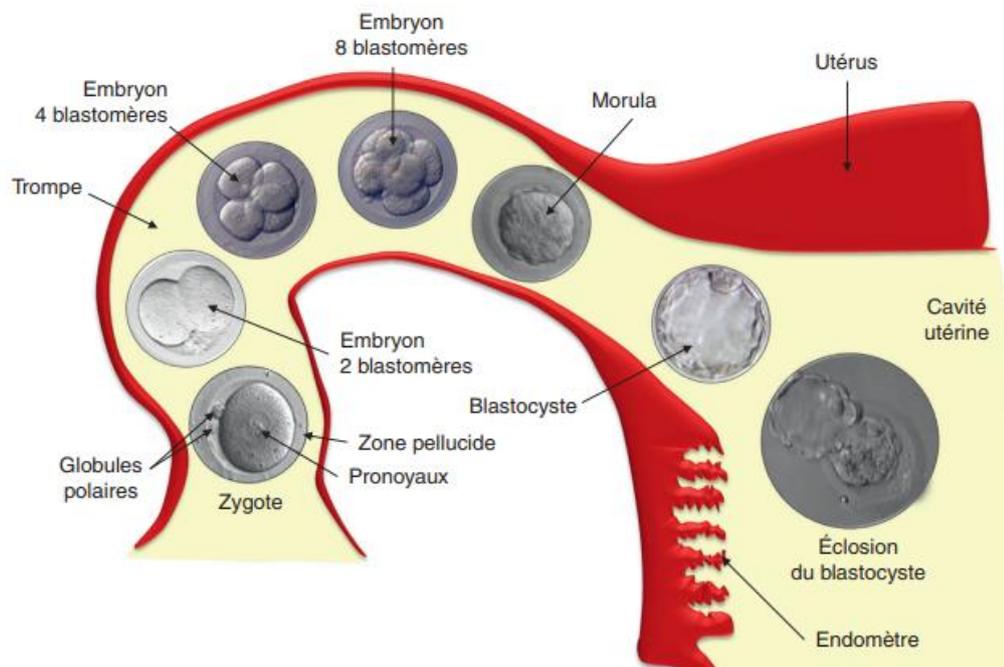


Figure 5: Segmentation et migration de l'embryon dans la trompe et éclosion dans la cavité utérine.(7)

Les divisions cellulaires permettent de passer du stade zygote au stade blastomère au deuxième jour, puis au stade morula au troisième jour. Lorsque l'embryon arrive dans la cavité utérine, il est au stade blastocyste, il comporte une masse de cellule excentrée à l'origine de la masse interne, et des cellules en périphéries, à l'origine des

cellules trophoblastiques. Le blastocyste comprend des cellules dites pluripotentes, qui seront à l'origine des trois feuillets embryonnaires : l'endoderme, l'ectoderme et le mésoderme qui se formeront au cours de la gastrulation. (7) (Figure 5)

Après la segmentation de l'embryon et sa migration vers la cavité utérine, les cellules du trophoblaste vont établir le contact avec l'épithélium utérin, l'endomètre. L'implantation permet ainsi de former le lien avec l'organisme maternel grâce aux cellules trophoblastiques et les cellules de l'endomètre. Ces interactions vont permettre la création du placenta. (7)

1.2. Période embryonnaire

Du treizième jour au cinquante-sixième jour, La période embryonnaire est marquée par l'organogénèse, c'est-à-dire la mise en place de tous les organes selon un calendrier précis, et le modelage de l'aspect extérieur de l'embryon, la morphogénèse. (9,15)

Durant cette période, le blastocyste se différencie en embryon et les annexes, placenta et cavité amniotique, sont formées.

Comme dit précédemment, c'est au cours de la gastrulation (troisième semaine de développement), qu'interviennent des processus de déformations et déplacements cellulaires. Ces mécanismes permettent la formation des trois feuillets embryonnaires primitifs : l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme. Lors de la quatrième semaine, la neurulation a lieu, c'est-à-dire la mise en place du système nerveux, puis selon des facteurs génétiques et environnementaux, les trois feuillets vont se différencier de manière spécifique en systèmes fonctionnels différents, et la circulation foetoplacentaire s'installe. (Figure 6)

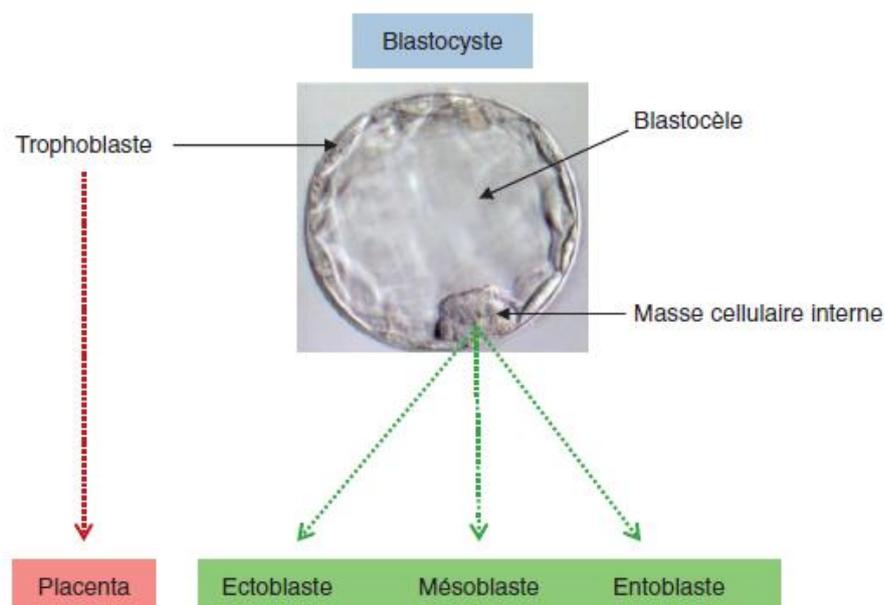


Figure 6: Le blastocyste et ses dérivés(7)

Ectoderme	Système nerveux central
	Système nerveux périphérique
	Épithélium sensoriel
	Hypophyse
	Épiderme, phanères
	Glandes sous-cutanées
	Glande mammaire
	Émail des dents
	Médullosurrénale
	Mésoderme
Tissu conjonctif	
Muscles (striés, lisses)	
Système cardiovasculaire et lymphatique, cellules sanguines	
Reins, voies urinaires hautes	
Appareil génital (gonades, voies génitales)	
Péricarde, plèvre, péritoine	
Rate	
Corticosurrénale	
Endoderme	
	Foie, pancréas
	Appareil respiratoire (épithélium)
	Oreille moyenne, trompe d'Eustache
	Thyroïde, parathyroïdes (parenchyme)
	Thymus, amygdales (parenchyme)
	Vessie, urètre (épithélium)

Figure 7: Principaux dérivés des feuillets embryonnaires (18)

L'ectoderme, couche la plus externe, est à l'origine notamment de la peau, des dents, une partie du système nerveux et des organes des sens. Le mésoderme, feuillet intermédiaire, est à l'origine des tissus de soutien, c'est-à-dire, le sang, les organes génitaux, urinaires, les muscles, le système cardiovasculaire, le squelette et les tissus conjonctifs. Enfin, l'endoderme, feuillet le plus interne, est à l'origine des épithéliums de surfaces et glandulaires, comme l'appareil digestif, le foie et le pancréas.(7) (Figure 7)

1.3. Période fœtale

La période fœtale commence à la fin du deuxième mois et se continue jusqu'à l'accouchement, c'est la phase de croissance staturale et pondérale et de maturation histologique et enzymatique des appareils mis en place durant la phase embryonnaire.(9,19)

2. Classification des médicaments selon leur risque sur le développement du fœtus

2.1. Les risques en fonction de l'âge gestationnel

En fonction de l'âge gestationnel, les conséquences embryofœtales dues à l'absorption d'une substance exogène sont différentes.

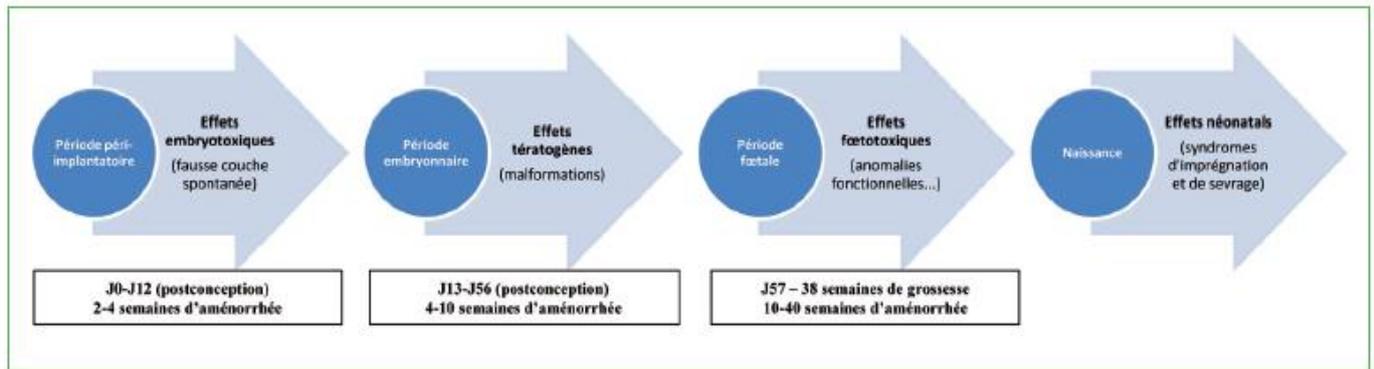


Figure 8: Effets potentiels d'un médicament en fonction de la période de développement (15)

2.1.1. Période péri-implantatoire

De la conception au douzième jour de développement, le placenta n'est pas encore formé, les échanges avec l'organisme maternel sont minimes, c'est la loi du tout ou rien. Deux possibilités, absence d'effets toxiques ou toxicité maximale qui entrainera la mort de l'embryon. (4,15,16,19,20)

2.1.2. Période embryonnaire

La période embryonnaire a lieu du treizième au cinquante-sixième jour post conception, elle est marquée par l'organogénèse, les risques liés à la prise d'un médicament sont malformatifs, le risque tératogène est maximal, touchant un organe en fonction de la chronologie de l'organogénèse. (4,9,16,19-21)

2.1.3. Période fœtale

Cette période permet la croissance du fœtus et la maturation des appareils mis en place durant la morphogénèse. Le risque malformatif n'est donc plus à craindre, cependant, un retard de croissance ou des altérations fonctionnelles des organes qu'on appelle effets foetotoxiques sont à craindre. (4,9,16,19,21)

2.1.4. Risque néonatal

Jusqu'ici, les xénobiotiques absorbés pendant la grossesse sont éliminés par la mère. A la naissance, c'est donc au nouveau-né d'éliminer le médicament par ses propres moyens, cependant ses capacités de métabolisation et d'élimination sont encore immatures. Il y a donc un risque d'imprégnation et de symptômes néonatales si le médicament absorbé par la mère avant l'accouchement persiste chez le nouveau-né après sa naissance. (9,15,19,21,22)

2.2. Les malformations congénitales

Les malformations congénitales concernent 3% de la population générale chez le nouveau-né.(4) Moins de 5% d'entre elles seraient dues à cause d'un médicament.(21) Il existerait un risque malformatif de base pour toute grossesse.(9)

Selon *Doray.B*, une malformation congénitale est « *une condition irréversible présente avant la naissance, déterminant une déviation de nombre, siège, forme, volume, fonction, de tout segment, organe ou constituant cellulaire et suffisante pour désigner cette déviation comme anormale. C'est un phénomène résultant d'un processus anormal du développement au cours de la formation de l'embryon ou du fœtus* ». (23)

2.2.1. Tératologie

La tératologie est l'étude des anomalies du développement fœtale. Une substance tératogène concerne tout médicament, substance chimique, virus, polluant, agents physiques et facteurs métaboliques maternelles qui perturbent le développement normal de l'embryon et du fœtus. (4,24)

Les mécanismes de tératogénicité peuvent être différents, comprenant, l'antagonisme des folates, le déficit des cellules de la crête neurale, les perturbations endocriniennes, le stress oxydatif, l'étiologie vasculaire et la tératogénèse médiée par une enzyme ou un récepteur spécifique.(25)

L'effet tératogène dépend de l'administration d'une substance spécifique, à une dose déterminée, à une espèce génétiquement sensible, à une période sensible du développement.(4,24)

2.2.1.1. Spécificité de la substance : caractère physicochimique

Le médicament doit pouvoir atteindre le tissu en développement. Ainsi, comme vu précédemment, la capacité d'une substance à traverser le placenta par diffusion passive dépend de plusieurs facteurs :

- Sa masse moléculaire qui doit être inférieure à 600 Daltons
- Sa liposolubilité, plus il est liposoluble, plus le médicament traverse facilement le placenta par diffusion passive.
- Son degré d'ionisation. Les molécules non ionisées passeront plus facilement le placenta par diffusion passive,
- La liaison aux protéines plasmatiques : moins le médicament est lié, plus il traversera le placenta par diffusion passive(15)

2.2.1.2. Relation dose-effet

Plus la dose est importante, plus les risques d'atteintes sont fréquents et sévères. Il existe néanmoins une dose seuil, en dessous de cette dose, aucun effet tératogène n'est observé.(15)

2.2.1.3. Sensibilité d'espèce

Des différences majeures sont observées entre chaque espèce (génétique, métabolisation, protéines plasmatiques qui diffèrent par exemple). Ainsi, un agent tératogène peut causer des anomalies différentes en fonction des espèces, voire même être reconnu comme non tératogène d'une espèce à une autre. (15) (26)

2.2.1.4. Age gestationnel

Comme dit précédemment, le risque tératogène se manifeste durant la période embryonnaire (jusqu'à 10 semaines d'aménorrhées). Cette période étant marquée par l'organogénèse, chaque organe aura donc une période critique d'exposition (Figure 9). (5,15,21)

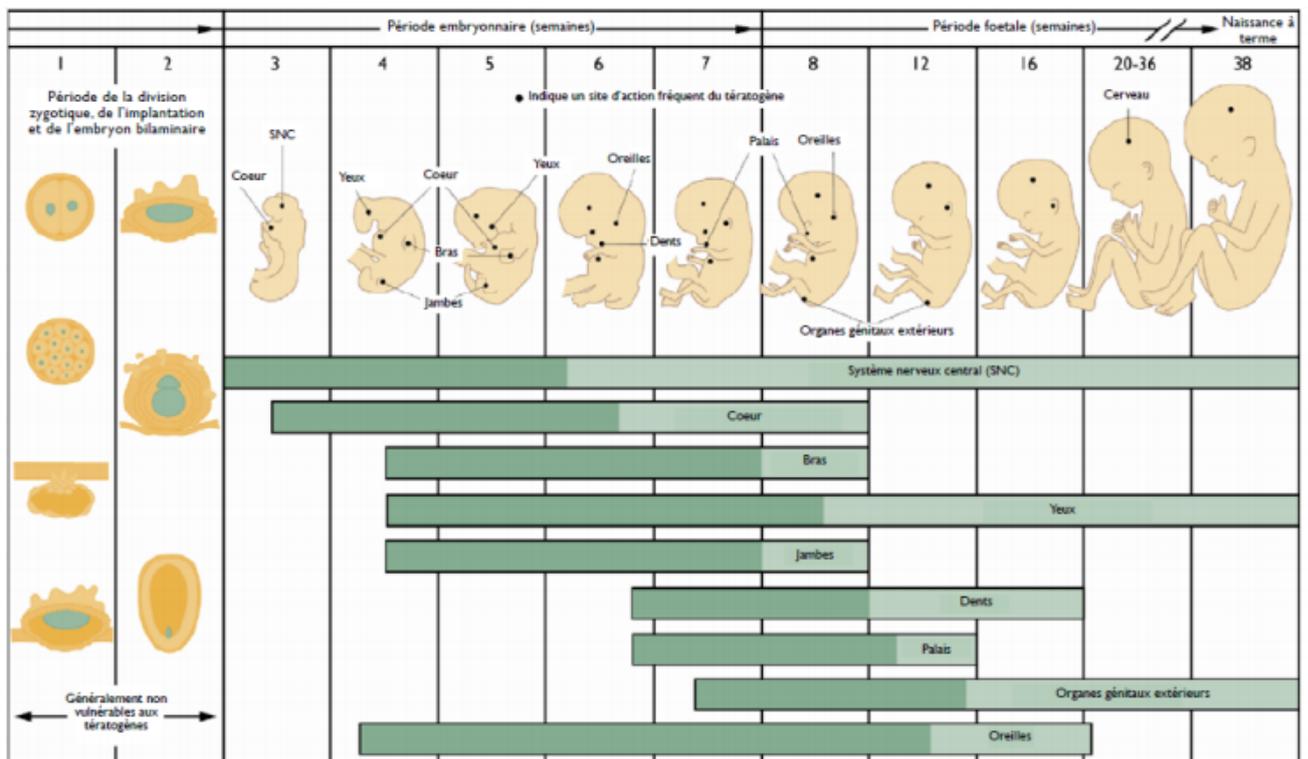


Figure 9: Périodes sensibles du développement embryonnaire et foétale(27)

2.2.2. Foetotoxicité

Le risque foetotoxique peut se manifester à partir de la fin du deuxième mois de grossesse jusqu'à l'accouchement. Il n'y a plus de risque malformatif ici mais selon la toxicité de la molécule, il peut survenir un retard de croissance des organes mis en place durant l'organogénèse ou une altération fonctionnelle d'un organe. (5,21)

La figure 10 représente les principales molécules représentant un risque en fin de grossesse ainsi que leurs effets potentiels en cas d'administration chez la femme enceinte.

Antidépresseurs tricycliques - neuroleptiques	Détresse respiratoire avec polypnée et acidose. Hyperexcitabilité et convulsions, distension abdominale, rétention urinaire (effets atropiniques)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Atteinte rénale (oligoamnios - anurie) et cardiovasculaire (fermeture du canal artériel)
Antivitamines K	Syndrome hémorragique
Benzodiazépines	Intoxication avec dépression respiratoire, hypotonie, trouble de succion Syndrome de sevrage avec hyperexcitabilité
Bêtabloquants	Bradycardie, hypotension, hypoglycémie
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Atteinte rénale et osseuse (crâne)
Iode - antithyroïdiens de synthèse	Hypothyroïdie - goitre
Morphiniques	Syndrome de sevrage avec hyperexcitabilité, agitation, anomalies du cri, convulsions, troubles digestifs

Figure 10: Principaux médicaments à risque en fin de grossesse (17)

2.3. Classification des médicaments en fonction de leur risques tératogènes

2.3.1. Classification selon la FDA

Les médicaments ont été classé par la Food and Drug Administration, organisme Américain ayant en outre, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire Américain. Cette classification a été faite sur la base des données recueillies chez l'homme et les animaux. Elle a longtemps été utilisés par les professionnels de santé, elle est maintenant plus ou moins abandonnée car se base surtout sur les études animales, or, un médicament non tératogène chez les animaux peut l'être chez l'Homme.

- Catégorie A : concerne les médicaments considérés relativement sûrs dans des études bien contrôlées
- Catégorie B : concerne les médicaments dépourvus de risques connus pour l'homme mais en l'absence d'expérimentation clinique sur l'homme
- Catégorie C : concerne les médicaments avec peu ou pas d'informations disponibles (les médicaments de récente introduction)
- Catégorie D : concerne les médicaments dont les risques sont connus, mais qui sont souvent indispensables
- Catégorie X : concerne les médicaments dont les risques sont connus et sont contre-indiqués car non indispensables. (4,16,24)

2.3.2. Classification selon l'ANSM

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé a défini des niveaux de conduite concernant la prescription des médicaments au cours de la grossesse. Ces niveaux de conduites sont retrouvés dans les RCP (résumé des caractéristiques du produit) des médicaments.

Il y a six niveaux d'utilisation du médicament se référant aux données observées chez l'animal et issus des femmes enceintes exposées au cours du premier trimestre : (figure 11)

- Médicaments contre-indiqués au cours de la grossesse (les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.)
- Médicaments ne devant pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable (les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.)
- Médicaments à éviter par prudence au cours de la grossesse : concerne la majorité des médicaments.
- Médicament déconseillé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.
- Médicament envisageable au cours de la grossesse.
- Utilisation possible au cours de la grossesse. (28)

Données issues de femmes enceintes exposées	Données issues des études réalisées chez l'animal	
	Absence d'effet malformatif	Données non concluantes ou effet tératogène
Effet tératogène ou foetotoxique démontré	Contre indiqué au cours de la grossesse Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.	Contre-indiqué au cours de la grossesse Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.
Effet tératogène ou foetotoxique supposé ou suspecté	Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.	Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.
Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	A éviter par prudence au cours de la grossesse	Déconseillé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace
Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation envisageable au cours de la grossesse	A éviter par prudence au cours de la grossesse
Plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation possible au cours de la grossesse	Utilisation possible au cours de la grossesse

Figure 11: Classification des médicaments selon les données issues des études réalisées chez l'animal selon l'ANSM (29)

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

Selon le CRAT, les médicaments tératogènes présentant un risque pour la grossesse peuvent être divisés en deux catégories : (22)

- Les agents tératogènes à proscrire pendant au moins les deux premiers mois de grossesse et si possible au-delà, sauf indication exceptionnelle. L'acide valproïque, acictrétine, Diéthylstilbestrol, Isotrétinoïne par voie orale, misoprostol, mycophénolate, Thalidomide, Antimitotique comme méthotrexate et cyclophosphamide sont alors concernés.(30)

- Les agents tératogènes utilisables au cours de la grossesse, en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre. Ces médicaments peuvent être utilisés en raison de leur bénéfice thérapeutique et avec une surveillance prénatale obligatoire. C'est le cas du Lithium, Carbimazole, Anticoagulants oraux (warfarine, acénocoumarol, fluindione) et certains antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital et dérivés, topiramate).(30)

Les agents foeto-toxiques sont eux aussi divisés en deux catégories :

- Les médicaments contre-indiqués durant toute la période fœtale en raison de leur risque sur le fœtus ou effets néonataux graves mais sans effet malformatif avec les AINS, inhibiteurs de COX2 (cyclooxygénase), Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine 2. (31)

- Les médicaments foeto-toxiques utilisables pendant la vie fœtale en absence d'alternative thérapeutique plus sûre. Cette catégorie concerne la classe des cyclines. (30)

III. Principaux drames médicamenteux et réglementation française

1. Thalidomide et valproate de sodium

L'exemple du Thalidomide et du valproate de sodium ont été choisi ici, car d'une part l'affaire de la thalidomide a engendré le renforcement des études pré-cliniques et la réalisation d'une coordination des données de pharmacovigilance en France. D'autre part, le valproate de sodium a suscité la question d'apposition des pictogrammes grossesses sur les conditionnements primaires des médicaments.

1.1. Thalidomide

1.1.1. Historique

La thalidomide, est un dérivé de l'acide glutamique. Cette molécule a tout d'abord été synthétisée en 1953 par le laboratoire CIBA Suisse. Ne montrant pas assez d'effet pharmacologique, le développement de ce médicament a été dans un premier temps abandonné. Le laboratoire Allemand Chemie Grünenthal dirigée par Hermann Wirtz entreprend alors de tester la molécule et lui trouve un effet sédatif. En 1955, la thalidomide fut ainsi commercialisée dans une quarantaine de pays (excluant notamment les Etats-Unis et la France) comme somnifère sous le nom de Contergan®. (32) On lui découvre rapidement une autre indication, le traitement des nausées en début de grossesse, les études sur animaux n'ayant montré aucun signe de tératogénicité, rapidement un grand nombre de femmes enceintes utilisent ce médicament.

C'est seulement en 1962 que la thalidomide fut retirée du marché, pour avoir causé la naissance de plus de dix mille enfants malformés.

1.1.2. Mécanisme action

Le mécanisme d'action ne fut pas entièrement élucidé lors de la commercialisation du médicament. Aujourd'hui il a été démontré que la thalidomide a un effet antiangiogénique, antiinflammatoire et immunomodulateur. (33,34)

1.1.3. Tératologie

L'exposition au thalidomide en début de grossesse engendre de nombreuses malformations notamment au niveau des membres, oreilles, yeux, organes génitaux et organes internes tels que le cœur, les reins, intestins et système nerveux central. (32–34)

La période du développement embryonnaire critique la plus sensible à la thalidomide se trouve entre le vingtième et trente-sixième jour après fécondation (ou entre le trente quatrième et cinquantième jour d'aménorrhée). L'atteinte des différents organes dépend de l'organogénèse. En effet, la prise entre le 20^{ème} et 24^{ème} jour post

fécondation engendre des atteintes oculaires et auditives, l'atteinte des membres supérieurs est notable si la prise du médicament se fait entre le 24^{ème} et le 31^{ème} jour post fécondation, l'atteinte des membres inférieurs est maximale si la prise se fait entre le 27^{ème} et 33^{ème} jour après fécondation.(33)

En ce qui concerne le mécanisme d'embryotoxicité, le thalidomide inhibe l'angiogénèse et peut donc interférer avec l'angiogénèse du fœtus, empêchant le développement des os longs et ainsi engendrant des malformations aux niveaux des membres, c'est la malformation majeure engendrée par le thalidomide : les phocomélies.(33) (figure 12)



Figure 12: les "bébés thalidomide" (32)

1.1.4. Impact et utilisation actuelle

Plus de dix mille enfants sont nés entre 1957 et 1962 porteurs de malformations graves.(34) Le taux de mortalité des enfants exposés au thalidomide jusqu'à leur première année a été estimé à 40%.

Cet agent est classé comme tératogène puissant, au même titre que l'isotrétinoïne par exemple, car il est associé à une fréquence de malformation de l'ordre de 20 à 30%. (35) Depuis ce drame, la réglementation concernant la commercialisation du médicament a changé. En effet, depuis, les études de tératogénèse sont obligatoires, la réglementation concernant les études animales est plus stricte, imposant une étude supplémentaire chez les non rongeurs. (15,34)

La Thalidomide a permis de démontrer que même si l'expérimentation animale préalable était essentielle, elle ne peut pas conclure à une innocuité en terme de tératogénicité chez l'homme des lors qu'elle l'est chez l'animal.(36) (4)

Ce drame a entraîné en France, la création de registre de morbidité assurant le suivi épidémiologique systématique des risques issus de la grossesse car le délai entre l'apparition des malformations et la décision de retrait du marché fut beaucoup trop

lente (cinq ans). En cause, l'absence de regroupement et d'échange de données au niveau national et international.(23)

Aujourd'hui la thalidomide a montré une efficacité dans le traitement de nombreuses pathologies, notamment la lèpre, la maladie de Crohn, le myélome multiple et certains autres cancers.(16,34)

1.2. Valproate de Sodium

1.2.1. Historique

Le valproate de sodium provient de l'herbe médicinale *Valeria officinalis*, ayant des propriétés anti-convulsivantes et stabilisatrices de l'humeur.(37) Les mécanismes d'action ne sont pas tous élucidés mais on sait que le valproate a un effet inhibiteur GABA, un effet réducteur glutamate, il potentialise le courant potassium et module la transmission sérotoninergique et dopaminergique. Le valproate de Sodium est commercialisé en France depuis 1967, indiqué pour l'épilepsie et en cas de troubles bipolaires.(37)

Dès les années 1980, des publications scientifiques établissent un lien entre la prise de valproate chez les femmes enceintes et la survenue d'effets indésirables sur le fœtus.(22) Depuis 1986, le risque tératogène est mentionné pourtant, les femmes enceintes continuent d'utiliser ce médicament.

1.2.2. Tératogénicité

Il a été démontré que l'acide valproïque est un agent exposant à un risque de malformations congénitales dans environ 10% des cas (soit une fréquence 4 à 5 fois plus élevée que celle dans la population générale), le risque pouvant atteindre jusque 22,8 à 26,1% quand la posologie est supérieure à 1500mg/jour.(37)

En effet, de nombreuses études ont montré que ce médicament provoquait de nombreuses malformations (défaut de fermeture du tube neural, dysmorphie faciale et autres anomalies squelettiques)(20,21–23), une augmentation du risque d'autisme et retard intellectuel et/ou de la marche, des difficultés d'élocutions et de langage, des troubles de la mémoire et des capacités intellectuelles plus faible chez les enfants de femmes ayant pris du valproate de sodium durant leur grossesse. (42)

1.2.3. Impact

Le valproate de sodium est à l'origine de 450 cas de malformations fœtale entre 2007 et 2014, 54 fausses couches et 145 décès en France selon un rapport de l'IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales) (22). Selon des études lancées par l'EMA, entre 2007 et 2014, 14 000 femmes enceintes ont été exposé. (43)

En juin 2010, la notice des médicaments comprenant du valproate de sodium indique que « la prise de ce médicament est susceptible d'entraîner des malformations du fœtus » (42)

L'agence européenne du médicament a lancé un processus de réévaluation de la balance bénéfique/risque sur l'ensemble des médicaments utilisés pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer. Les résultats ont été rendu public en 2014.(42)

Suite à cela, l'ANSM informe en décembre 2014 les professionnels de santé des risques encourus par les femmes enceintes quant à l'utilisation de cette molécule.(44)

Le 26 mai 2015, l'ANSM communique de nouvelles règles de prescription et délivrance quant à l'utilisation du valproate et ses dérivés chez les filles, adolescentes, femmes enceintes et en âge de procréer (45) :

- Ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez ces patientes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses.(22,37)
 - Les femmes en âge de procréer sous traitement doivent impérativement être sous contraception efficace.
 - La prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie.
 - Le renouvellement peut être fait par tout médecin (dans la limite d'un an), le rapport bénéfice/risque doit être réévalué au moins une fois par an.
 - En ce qui concerne la délivrance de ces spécialités, la présentation de la prescription initiale d'un spécialiste et l'accord de soin signé sont nécessaires pour toute femme en âge de procréer.
- Les médicaments à base de valproate font désormais l'objet d'une surveillance renforcée.(45)

En 2016, suite à l'affaire valproate, le sénateur Olivier Cigolotti annonce une proposition de loi : « l'apposition d'un pictogramme d'alerte sur les médicaments tératogènes ».(22) Marisol Touraine, anciennement ministre des affaires sociales, annonce une nouvelle mesure afin de renforcer la prévention des risques associés à la prise de valproate de sodium pendant la grossesse : un pictogramme explicite indiquant le risque en cas de grossesse sera apposé sur les boîtes des spécialités comportant du valproate de sodium. Enfin, un dispositif d'indemnisation est mis en place pour les victimes. (46)

2. Méthodes d'évaluation des risques médicamenteux pendant la grossesse

Le développement d'un médicament nécessite une quinzaine d'année et englobe les recherches, les tests précliniques, les essais cliniques et le développement industriel. Toutes ces étapes sont encadrées par des textes de loi strictes. (17)

2.1. Les données précliniques :

En ce qui concerne les données pré-cliniques, la conférence d'harmonisation a défini des textes communs sur l'étude de la reproduction. Ils sont proposés lors d'une demande d'AMM pour le Japon, les Etats-Unis et l'Europe. Ces études comportent des études de toxicologie, de carcinogénèse, de génotoxicité et de mutagénèse animales.(16)

L'expérimentation animale constitue la seule source d'information disponible concernant un éventuel effet tératogène ou foetotoxique avant la mise en place sur le marché du médicament. Mais, les résultats ne peuvent pas prévoir la réponse chez l'homme. Comme énoncé précédemment, on ne peut dans aucun cas extrapoler les effets tératogènes de l'animal à l'homme. (4,16)

Pour étudier la reproduction animale, les études tiennent compte de trois paramètres : le choix de l'animal, la dose et la période. (16)Trois types d'études sont réalisées pour étudier les six stades de la reproduction animale :

- Une étude de fertilité et développement embryonnaire précoce faite sur une espèce de rongeur.
- Une étude de développement embryofœtal réalisée sur une espèce rongeuse et non rongeuse, le lapin dans la plupart des cas.
- Une étude sur le développement pré et post natale sur une espèce de rongeur.(16)

Cette réglementation a été instauré suite au drame du thalidomide. En effet, comme dit précédemment, les effets tératogènes n'avaient pas été identifié, en cause, les études réalisées étaient faites uniquement chez le rongeur.(20)

Ces études permettent ainsi d'identifier un éventuel risque tératogène, les organes cibles et d'évaluer une relation dose-effet ou d'étudier le mécanisme de tératogénicité du médicament. (4,15)

2.2. Les études sur l'homme

Pour des raisons évidentes de déontologie, il est impossible de tester les médicaments sur les femmes enceintes lors des essais cliniques.

Les données humaines ne reposent donc que sur des études post autorisation de mise sur le marché.

2.2.1. Les cas isolés :

Les cas isolés constituent les seules données humaines disponibles après la mise sur le marché du médicament, mais sont à utiliser avec précaution. En effet, il existe une prévalence naturelle des malformations congénitales correspondant à environ 3% à la naissance.(4,15)

2.2.2. Les données prospectives

Les données prospectives avec les séries de cas proviennent en France des CRPV (centres régionaux de pharmacovigilance et d'information sur le médicament) (47) et du CRAT (centre de recherche sur les agents tératogènes) qui regroupent les appels des professionnels de santé, ainsi que des femmes enceintes concernant l'exposition médicamenteuse pendant la grossesse. Ces centres réalisent alors une expertise et un suivi de grossesse pour ces cas exposés.(15)

2.2.3. Les données rétrospectives

Ces données sont obtenues après apparition d'une malformation et ont une valeur d'alerte, elles permettent de définir un risque lors d'une exposition médicamenteuse chez le fœtus.(15)

Les études épidémiologiques peuvent nous montrer dans le cas des études de cohorte, si les femmes prenant un médicament ont un nombre supérieur d'enfants malformés par rapport à celles n'en prenant pas. Les études de cas contrôles peuvent établir si les mères d'enfants ayant eu une malformation spécifique ont pris plus fréquemment le médicament par rapport à celles dont les enfants ne présentent pas la malformation. (4,17,23)

3. Nouvelle réglementation à l'intention des titulaires d'AMM : apposition du pictogramme grossesse

3.1. Contexte :

Le 14 avril 2017, Marisol Touraine, anciennement ministre des affaires sociales signe un décret complété par deux arrêtés mettant au point l'apposition de pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits de santé. (48)

Ce décret s'adresse aux titulaires d'AMM (autorisation de mise sur le marché) et annonce la possibilité d'apposer un pictogramme spécifique sur certains conditionnements de médicaments. Les pictogrammes seront mis en place dans un délai de six mois après la publication du décret. Une dérogation a été faite pour le valproate de sodium et ses dérivés. En effet, le délai s'abaisse à un mois post publication du décret. (48–51)

Les laboratoires sont responsables et doivent faire les démarches nécessaires en envoyant pour information à l'ANSM, des modèles de conditionnements modifiés. (48–51)

3.2. Les médicaments concernés

Ceux bénéficiant d'une AMM (quelque soit la procédure d'autorisation) qui comportent dans leur RCP des informations indiquant qu'ils sont tératogènes ou foetotoxiques. Concernant les médicaments concernés, aucune liste n'est proposée par l'ANSM,

seuls les laboratoires doivent décider ou non d'apposer le pictogramme grossesse en fonction des données des RCP. (48–51)

3.3. Les différents pictogrammes

Trois pictogrammes sont proposés (le dernier concernant exclusivement les médicaments à base de valproate de sodium) (figures 13, 14 et 15)

En cas de doutes, le pictogramme le plus restrictif doit être apposé. Il doit être visible, lisible apposé sur le conditionnement externe ou primaire à défaut de conditionnement externe. (48–51)



Figure 13: Pictogramme médicament + grossesse = Danger (48)



Figure 14: Pictogramme médicament + grossesse = Interdit(48)



Figure 15: Pictogramme médicament + grossesse = Danger - Spécialités à base de valproate de sodium(48)

3.4. Les contrôles

Afin de vérifier la mise en œuvre de cette démarche l'ANSM peut contrôler les sites ou chaînes de distribution. En cas de non-respect de la démarche, l'AMM peut être suspendu jusqu'à la mise en conformité de l'étiquetage, des sanctions financières sont également possibles. (48–51)

Deuxième partie : Optimisation de la prise en charge des femmes enceintes à l'officine

I. Consommation de médicaments durant la grossesse

La grossesse est une période à risque concernant l'utilisation de médicaments, en cause, les effets potentiellement graves sur le futur enfant. Pourtant, les femmes enceintes consomment des médicaments, que ce soit des médicaments prescrits ou en automédication.

1. Les chiffres

1.1. Exposition aux médicaments durant la grossesse

Les femmes françaises consomment plus de médicaments pendant leur grossesse que dans les autres pays. (47,52–54)

Les chiffres varient, mais les données montrent qu'en général, plus de huit femmes sur dix consomment au moins un médicament durant la grossesse. En effet, l'étude de l'INSERM de 2017 dénonce la surconsommation de médicament pendant la grossesse en France avec 97% des femmes enceintes s'étant vues prescrire au moins un médicament durant leur grossesse.(53)

En 2000, Une enquête a été menée au CHU de Toulouse et révèle que 84% des femmes ont consommé au moins un médicament la semaine précédente l'interrogatoire. (55)

Enfin, dans le cadre d'étude EFEMERIS entre 2004 et 2008, la moyenne de femmes enceintes s'étant vues prescrire et délivrer au moins un médicament remboursé au cours de la grossesse varie entre 91,5% et 94,4%.(56)

1.2. Nombre de médicament par grossesse

Les données varient également, mais en moyenne plus de 9 médicaments différents sont prescrits par grossesse. (47,54–56)

Une autre étude menée entre 2011 et 2013 à partir de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires montre que pour chaque grossesse, une moyenne de 10,2 médicaments différents sont consommés.(52) Selon l'étude EFEMERIS, de 2004 à 2008 les chiffres varient de 9,8 à 11,6 médicaments par grossesse.(56) Enfin, l'INSERM évalue la consommation de médicaments par grossesse à environ 10 médicaments par grossesse. (54)

2. Médicaments concernés

Selon les différentes études, les classes thérapeutiques les plus prescrites sont :

- Les préparations antianémiques : le fer, l'acide folique, les vitamines.
- Les antalgiques avec le paracétamol.
- Les spécialités issues de la sphère gastro-intestinale : laxatifs, phloroglucinol, anti-acides.(52,55,56)

3. Automédication

L'automédication est aujourd'hui une pratique en plein essor, et encouragée par les autorités sanitaires afin de désengorger les cabinets médicaux et hôpitaux.

3.1. Définition

Selon l'OMS, l'automédication est « *un comportement qui consiste pour les individus à soigner leur maladie face à des médicaments autorisés, accessibles sans ordonnance, sûrs et efficaces dans les conditions d'utilisation indiquées avec la possibilité d'assistance de conseils de la part des pharmaciens* ». (52,57)

En pratique, les spécialités non soumises à l'inscription sur la liste des substances vénéneuses (liste I ou II) peuvent être utilisées en automédication. Il ne faut néanmoins pas oublier le cas des médicaments initialement issus d'une prescription mais réutilisés ultérieurement.

En général, dans le cadre de l'automédication, les médicaments utilisés permettent de traiter des pathologies mineures.

3.2. Les chiffres

En France, les études montrent que 52 à 68% de la population générale pratique l'automédication. (57,58) Même si par rapport à la population générale, les femmes enceintes ont moins recours à l'automédication, les données rapportent quand même que près d'un quart d'entre-elles sont concernées par cette pratique.

En effet, l'étude menée au CHU de Toulouse rapporte que 19,6% des femmes enceintes interrogées pratique l'automédication. Selon l'étude menée par *Mikou et Al.* parue en 2009, 23,3% des femmes enceintes seraient concernées par l'automédication. Les chiffres auraient donc tendance à augmenter au cours des années. (55,58)

3.3. Les médicaments concernés

Selon différentes études menées en France, les classes médicamenteuses concernées par l'automédication sont :

- Les antalgiques
- Les antiacides et pansements digestifs
- Les antiémétiques

- Les antispasmodiques
- Les veinotoniques (57,58)

3.4. Risques

3.4.1. Risques théoriques

De nombreux risques sont liés à la pratique de l'automédication :

- L'autodiagnostic peut s'avérer faux.
- Le choix du médicament peut être inadapté et entraîner une inefficacité voire une évolution de la pathologie.
- Le risque d'accumuler un principe actif en cas de prise de plusieurs spécialités contenant le même principe actif.
- L'oubli de signaler la prise d'un médicament aux professionnels de santé qui peut être source d'interactions médicamenteuses.
- Le risque d'interactions du médicament avec d'autres substances, alimentation, boissons alcoolisées, voire avec d'autres médicaments.
- Le risque de survenue d'effets indésirables plus ou moins graves.
- Le risque d'abus et de mésusage. (59,60)

3.4.2. En cas de grossesse

Même si l'automédication est moins présente chez la femme enceinte, le risque lié reste majeur. En effet, chez la femme enceinte, ce comportement peut être lié à la survenue d'effet embryofœtotoxique. La prise de médicament doit donc être encadré, avec l'évaluation du rapport bénéfice/risque avant toute médication.

II. Rôle de l'équipe officinale

Selon le code de la santé publique, le pharmacien d'officine doit contribuer à l'information et l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Dans le cadre de l'éducation thérapeutique du patient, le pharmacien doit donc informer, sensibiliser le public afin de promouvoir le bon usage du médicament. (61)

La grossesse représentant une période à risque concernant la prise médicamenteuse, le pharmacien d'officine doit donc être en mesure de répondre aux demandes de renseignements des femmes enceintes et de sécuriser la prise médicamenteuse.

1. Prescription et délivrance

La prescription de médicament au cours de la grossesse doit s'appuyer sur des données expérimentales (c'est-à-dire l'éventuelle toxicité chez l'animal) ainsi que sur les données de suivi de grossesse exposées à ce médicament.(20) Le médicament choisi doit avoir prouvé son efficacité et doit tenir compte de la période de grossesse.

En d'autres termes, le professionnel de santé doit toujours évaluer le rapport bénéfique/risque avant de traiter une femme enceinte. (62) (15,20)

Il faut tout de même rappeler qu'un nombre restreint de médicament justifie d'envisager une interruption de grossesse. L'arrêt brutal d'un traitement chronique sans avis médical doit être évité, en effet, cela pourrait engendrer une décompensation de la pathologie et donc des effets néfastes pour la maman comme pour son enfant. (21)

Afin de traiter une femme enceinte, plusieurs types de thérapies peuvent être envisagés. L'allothérapie conventionnelle, et les alternatives, comme la phytothérapie, l'aromathérapie et l'homéopathie.

1.1. Place de la phytothérapie

Depuis une dizaine d'année, la consommation de plantes augmente que ce soit l'utilisation de plantes médicinales, c'est-à-dire inscrites à la pharmacopée européenne et ayant des propriétés pharmacologiques démontrées, des compléments alimentaires ou dispositifs médicaux.

Même si ce sont des produits d'origine naturelle, il faut rester très vigilant. Certaines plantes sont contre-indiquées ou déconseillées chez la femme enceinte : les plantes ayant des effets hormonaux, les plantes emménagogues, abortives, ocytotoxiques, mutagènes, contenant de la caféine, ou des dérivés salicylés.

1.2. Place de l'aromathérapie

Selon la pharmacopée européenne, une huile essentielle est un « *Produit odorant généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par procédé mécanique sans chauffage* »(63). L'aromathérapie est de plus en plus utilisée. Mise à part une quinzaine d'huiles essentielles appartenant au monopole pharmaceutique compte tenu de leur dangerosité, il n'y a pas de restriction de vente quant aux autres huiles essentielles. Pourtant, l'utilisation chez les enfants, la femme enceinte et allaitante est contre-indiquée en général. L'équipe officinale se doit donc de rappeler aux patientes les risques liés à l'utilisation des huiles essentielles. (64)

En effet, les huiles essentielles hormonales, à bases de cétones, de phénols, de terpène et d'aldéhyde sont contre-indiquées chez la femme enceinte. (63,65)

1.3. Place de l'homéopathie

L'homéopathie est souvent utilisée en obstétrique comme l'indique l'étude de *Guérin et Al.* ou 37.7% des femmes enceintes interrogées ont eu recours à l'homéopathie durant leur grossesse.(66)

Elaboré à la fin du XVIIIème Siècle par Samuel Hahnemann, l'homéopathie est basée sur le principe d'expérimentation du mal par le mal, incluant la notion d'infinitésimalité,

c'est-à-dire le procédé de dilution, la notion de globalité, de terrain, c'est-à-dire le traitement d'une pathologie chez un individu en comprenant donc son psychisme, son mental et son physique. (67,68)

Afin de limiter les effets indésirables chez le fœtus, l'homéopathie est très souvent utilisée pour accompagner la femme enceinte mais il est nécessaire de rappeler que certaines spécialités comportent de l'éthanol (L52®, Stodal sirop®, Quiétude sirop®...), excipient foetotoxique.

2. Bases de données disponibles

Afin de promouvoir le bon usage du médicament chez la femme enceinte, de renforcer notre prise de décision, plusieurs bases de données sont disponibles.

2.1. Le Vidal – RCP

Le groupe Vidal est une entreprise européenne, leader dans le domaine de l'informatique et du système d'information lié à la santé. Fondées sur des référentiels validés, le groupe met à disposition de tous des informations sur les produits de santé via la publication annuelle du dictionnaire Vidal, internet et même application smartphone.

Pour chaque spécialité, le VIDAL reprend le RCP rédigé par le laboratoire qui commercialise le produit. Le RCP est composé de toutes les informations scientifiques et techniques demandées par les autorités de santé avant toute autorisation de mise sur le marché.(69) Rappelons que pour l'ANSM, la rubrique « grossesse » du RCP reste le document de référence concernant la prise de médicaments au cours de la grossesse.(28)

2.2. Le CRAT

2.2.1. Historique

Le CRAT, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes existe depuis 1975. Rattaché au pôle de périnatalité des hôpitaux de Paris AP-HP, c'est la première structure nationale et internationale consacrée spécifiquement aux médicaments chez la femme enceinte. La création de cet organisme a fait suite au drame du Thalidomide, entraînant de nombreuses questions de la part des médecins sur l'évaluation du risque médicamenteux chez la femme enceinte. (70)

Ce centre est formé d'une équipe médicale comprenant quatre médecins et deux pharmaciens experts auprès de l'ANSM et de l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Par le biais d'internet et d'un service hospitalier exclusivement réservé aux médecins, pharmaciens et sages-femmes, le CRAT travaille sur les risques tératogènes ou foetotoxiques des divers agents au cours de la grossesse, sur les risques d'expositions au cours de

l'allaitement, les répercussions d'exposition paternelles et les risques sur la fertilité féminine ou masculine. (71)

2.2.2. Actions

Ses missions sont diverses et comprennent notamment :

- Le conseil auprès des professionnels de santé sur le risque tératogène, foetotoxique ou néonatal au cours de la grossesse et allaitement.
- L'aide à la gestion des risques, l'élaboration de stratégies thérapeutiques et expertise auprès de diverses autorités comme la DGS (Direction générale de la santé), l'HAS (la Haute autorité de santé), l'ANSM ou l'ANSES.
- La formation du corps médical et paramédical.
- La participation au développement des connaissances sur les anomalies du développement, l'enrichissement d'une base de données cliniques informatisée et consultable sur le site du CRAT. (71–74)

A l'échelle Européenne, le CRAT est l'un des fondateurs de l'ENTIS (European Network of Teratology Information Services), organisme créé en 1990, constitué de médecins, pharmaciens, généticiens et scientifiques et permettant la coordination et la collaboration des différents organismes d'information en tératologie.(75)

2.2.3. En pratique

En pratique, le site www.lecrat.fr est en libre accès. Il permet notamment aux professionnels de santé de s'informer sur l'utilisation d'un médicament pendant la grossesse, en recherchant par nom de spécialité ou substance active. La recherche peut également s'effectuer par classe thérapeutique ou pathologie.

Une rubrique vaccins, dépendances, pathologie, imagerie et exposition paternelle est également disponible.(74)

2.3. Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

2.3.1. Pharmacovigilance

Après autorisation de mise sur le marché, le médicament est soumis à une surveillance « post-AMM » et donc à une pharmacovigilance. Cette surveillance permet d'étudier les médicaments dans leur conditions réelles d'utilisation, de contrôler la balance bénéfique/risque de chaque médicament.

En France, le système de pharmacovigilance a été créé à la fin des années 1970. Le champs d'application de pharmacovigilance est vaste, il est assuré au niveau national par l'ANSM, qui coordonne les centre régionaux de pharmacovigilance.(76,77)

2.3.2. Place des CRPV et missions

A l'échelon régional, 31 centres sont constitués en France. Le centre régional de pharmacovigilance du Nord a ouvert en 1983, il est situé au pôle recherche du CHRU de Lille.

Chaque CRPV est composé de médecins et pharmaciens spécialisés en pharmacologie.(76)

Leurs missions sont diverses :

- Assurer la surveillance, l'évaluation et la prévention des risques liés aux médicaments.
- Promouvoir le bon usage des médicaments grâce aux recueils et à l'analyse des effets indésirables.
- Répondre aux besoins des professionnels de santé en les documentant et les formant. (76–78)

2.3.3. Cas de la grossesse

Selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance, les CRPV doivent enregistrer toutes informations relatives à l'utilisation d'un médicament durant la grossesse et assurer le suivi de la patiente.(47)

Les CRPV permettent d'aider au diagnostic des effets indésirables d'un médicament durant la grossesse, et fournissent les données nécessaires à une prescription adaptée chez la femme enceinte. (76)

2.4. Le site GPR (Guide de Prescription et Rein)

Le site GPR a été créé dans le but de promouvoir le bon usage clinique du médicament. Il est accessible uniquement aux professionnels de santé. En effet, la création d'un compte et l'identification du professionnel de santé sont indispensables.

Ce site met à disposition des professionnels de santé des outils d'informations sur les médicaments fondés sur des documents réglementés tels que les RCP, des analyses médico-scientifiques et des données de la littérature internationales. Les auteurs du site sont des pharmaciens et médecins.

Ce site a pour but d'optimiser la prise médicamenteuse se basant sur trois sources de risque évitables, le rein et la toxicité rénale, la grossesse et l'allaitement et enfin les interactions médicamenteuses.

En ce qui concerne la rubrique grossesse et allaitement, le site permet une aide quant à la décision de prescription médicamenteuse. Le professionnel de santé peut s'informer sur le risque potentiel d'un médicament durant la grossesse et allaitement via l'onglet de recherche par médicament. Pour chaque recherche, le site demande la période de grossesse puis les données se présentent sous deux formes différentes :

- « Oui le médicament peut être administré » car il y a un bon niveau de sécurité ou un niveau de sécurité plus modeste mais le bénéfice thérapeutique reste important et justifie la prescription.
- « Non le médicament ne peut être administré ». Dans ce cas, soit l'administration est associée à un risque clairement établi ou il existe des alternatives thérapeutiques possédant un meilleur niveau de sécurité et d'efficacité. Soit, les effets délétères sont peu importants, peuvent même être controversés mais les effets thérapeutiques sont faibles ou peuvent être obtenus par un autre médicament plus efficace et plus sûr.

Un rappel de la posologie usuelle est donné, ainsi que les sources utilisées et la date de mise à jour des informations citées. Le site ne référence malheureusement pas toutes les spécialités. Dans tous les cas, le site rappelle que la prescription devra se faire individuellement, et selon la balance bénéfique/risque. (79)

3. Réactions à la suite de l'apposition des pictogrammes grossesses

Apparus en Octobre 2018, les pictogrammes « Danger » et « Interdit » concernent environ 60% des médicaments. (80) Un tiers d'entre eux sont concernés le pictogramme « interdit », deux tiers par le pictogramme « danger ». (81) Cette mesure a engendré de nombreuses réactions. Ainsi le CRAT, l'Académie de médecine, la société de pneumologie française et la Société francophone de tabacologie ont publié des articles dénonçant les risques liés à l'apposition de ces pictogrammes. L'arrêt brutal d'un traitement chronique sans avis médical demeure la plus grande inquiétude.

3.1. Réaction du CRAT

Comme le titre de l'article l'indique, « *L'intention est bonne, le résultat est calamiteux* », le CRAT annonce sa position quant à la mesure prise le 14 Avril 2017. Après avoir alerté les autorités de santé, l'organisme explique son mécontentement.

Tout d'abord le CRAT rappelle qu'en pratique, 10% des médicaments mis sur le marché sont avérés tératogènes ou foetotoxiques pour l'homme, or, aujourd'hui les pictogrammes concernent 60 à 70% des médicaments. Le CRAT critique également l'absence de précision quant aux produits de santé concernés par cette mesure, le choix d'apposition du pictogramme étant réservé aux laboratoires, sans méthodologie précise, aucune nuance n'est faite entre les médicaments dont la toxicité est avérée et ceux dont les effets sont juste évoqués mais non confirmés, également si la toxicité a été démontré chez l'homme ou uniquement chez les animaux.

Les deux pictogrammes incluent les notions de danger dans un cas, d'interdiction dans l'autre, pour le CRAT, la distinction peut être incomprise par les professionnels de santé d'une part mais surtout par les patientes, cela pourrait engendrer une perte de chance pour celles-ci, en effet, les patientes enceintes sous traitement risquent l'arrêter sans avis médical, même s'il est indispensable, en raison d'un pictogramme apposé sans fondement clinique.

Le CRAT rappelle enfin que l'organisme ne prendra pas compte de ces pictogrammes et conservera sa méthode d'évaluation basée sur l'analyse du rapport bénéfice/risque des médicaments pris durant la grossesse.(80)

3.2. Réaction de l'académie nationale de médecine

« *Une intention louable, des conséquences incertaines* », l'académie nationale des médecins s'inquiète également des conséquences dues à l'apposition des pictogrammes grossesses, et a publié un communiqué en Février 2018.

L'académie relève un manque de précision dans le texte de loi, qui inciterait les firmes à élargir leur champ d'apposition de pictogramme dans le but de se protéger. Tout comme le CRAT, l'académie nationale de médecine déplore un manque de méthodologie : la notion de tératologie ou foetotoxicité doit être fondée sur les études sur l'homme ou uniquement sur l'animal ?

Suite à l'apposition des pictogrammes, une vague d'inquiétude parfois infondée peut mettre les professionnels de santé en situation difficile face aux questionnements des femmes enceintes. Le risque d'arrêt de prise médicamenteuse indispensable pendant la grossesse est également mentionné.

L'Académie de médecine propose ainsi de limiter l'apposition du pictogramme « Interdit » aux médicaments dont la toxicité a été avérés. Pour ce qui est des autres substances, l'académie explique que les échanges entre professionnels de santé et patientes basés sur des bases de données solides peuvent suffire. (82)

3.3. Traitement de l'asthme et pictogrammes grossesses

Suite au décret du 14 avril 2017, certains laboratoires ont apposé un pictogramme grossesse sur certains médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme, comme les corticoïdes par voie inhalée ou bronchodilatateurs de courte durée d'action. Le pictogramme n'apparaissant pas sur tous les médicaments d'une même classe, puisque la décision d'apposition appartient uniquement aux laboratoires, les professionnels de santé se retrouvent dans des situations difficiles, devant se justifier auprès des patientes utilisant un médicament concerné par cette mesure ou ayant arrêté son traitement.

La société de pneumologie de langue française ainsi que le CRAT désapprouvent cette mesure. En effet, la SPLF rappelle dans un communiqué que l'asthme est une pathologie pouvant s'avérer grave sans prise de traitement. La grossesse étant un facteur de risque d'exacerbation d'asthme, le traitement de fond est ainsi indispensable pour ces patientes. L'organisme juge donc la stratégie d'apposition des pictogrammes délétère en ce qui concerne les médicaments du traitement de l'asthme.(83)

3.4. Substituts nicotiques et pictogrammes grossesse

Depuis 1997, les substituts nicotiques sont autorisés chez la femme enceinte. Ils n'ont pas montré d'effets toxiques chez la femme enceinte en opposition à l'exposition

au tabac. Pourtant, le conditionnement de ces produits présente le pictogramme « DANGER ». Le CRAT et la Société Francophone de Tabacologie ont ainsi exprimé leur mécontentement, demandant le retrait du pictogramme sur le conditionnement des substituts nicotiques. En effet, le pictogramme pourrait avoir un impact négatif concernant l'acceptabilité et l'observance du traitement.(84)

3.5. L'officine face aux pictogrammes

3.5.1. Inquiétude des femmes enceintes

L'apposition des pictogrammes grossesses peut être source d'inquiétude chez les femmes enceintes. Les deux risques majeurs étant l'arrêt brutal du traitement ou la diminution de posologies sans avis médical, le pharmacien doit être en mesure de répondre et rassurer ces patientes. (85)

Il faut donc expliquer aux patientes que dans certaines situations notamment le traitement de l'asthme ou la substitution nicotique, la balance bénéfique/risque reste largement favorable à la poursuite de ces traitements et que l'arrêt brutal pourrait engendrer des risques pour la mère comme pour le fœtus.

Suite à cette mesure, tout d'abord, le site du ministère des solidarités et de la santé a mis à disposition un document sur ces pictogrammes, rappelant aux femmes enceintes qu'en aucun cas elles ne doivent interrompre leur traitement, même si elles ont pris un médicament sur lequel figure un des deux pictogrammes. (81) Enfin, l'ANSM a publié le 22 Novembre 2018 un document intitulé « Médicaments et grossesse : les bons réflexes » destiné aux femmes enceintes. (Annexe 1) Ce document rappelle les risques liés à la prise médicamenteuse pour l'enfant et donne « quatre règles d'or » :

- Parler du désir de grossesse à un professionnel de santé.
- Ne pas pratiquer l'automédication sans demander conseil à un professionnel de santé.
- Informer tous les professionnels de santé de la grossesse et de l'éventuelle prise de médicaments.
- Ne pas suspendre ou modifier un traitement sans avis médical.

L'ANSM rappelle l'existence des pictogrammes grossesses sur certains conditionnements de médicament et incite les femmes enceintes à se renseigner auprès de professionnels de santé, comme le pharmacien.

3.5.2. Sources d'erreur pour le pharmacien

Que ce soit dans le cadre de délivrance de médicaments prescrits par un médecin ou dans le cadre de l'automédication, le pharmacien peut se retrouver dans une situation délicate dès lors qu'il dispense un médicament comportant un pictogramme grossesse provoquant alors une inquiétude infondée voire une décrédibilisation du conseil. Pourtant, l'ANSM incite les femmes enceintes à se renseigner auprès des pharmaciens.

III. Fiches synthèses – Conseils à apporter face aux petits maux de la grossesse

Des pathologies mineures, n'étant pas dangereuses pour la femme enceinte ou l'enfant peuvent se contracter durant la grossesse. Ces pathologies peuvent être néanmoins gênantes, et nécessiter un traitement. Sur les bases de données énoncées précédemment, des fiches synthétiques d'aide à la délivrance et aux conseils ont été élaboré, permettant à l'équipe officinale d'assurer le bon usage du médicament en cas de grossesse.

Ces fiches conseils ont été fait dans un format pratique, pouvant être affichées à la pharmacie. Elles ont toutes été élaborées selon un même modèle. Tout d'abord l'intitulé de la pathologie abordée, les principaux conseils hygiéno-diététiques à expliquer à la femme enceinte avant tout conseil médicamenteux, les médicaments allopathiques non listés et pouvant être conseillés, les médicaments listés ou non pouvant être délivrés sur prescription et enfin les limites du conseil. L'homéopathie prenant une place importante dans le traitement des petits maux de la grossesse, une rubrique indiquant les principales souches indiquées est donc incluse.

Ces fiches permettent ainsi d'une part de répondre aux besoins de la femme enceinte dans le cadre d'une automédication sécurisée et d'assurer le contrôle dans le cadre d'une délivrance selon une prescription médicamenteuse.

Il faut néanmoins rappeler que pour toute grossesse pathologique, il faut renvoyer la femme enceinte vers son médecin. Les règles hygiéno-diététiques, rappelées en haut des fiches doivent dans tous les cas constituer le premier conseil de l'équipe officinale. Enfin, la liste des médicaments énoncée reste non exhaustive.

L'aromathérapie et la phytothérapie étant à utiliser avec précaution chez la femme enceinte, seules l'homéopathie et l'allothérapie sont traités ici.

Selon la littérature, les petits maux de la grossesse les plus fréquemment rencontrés sont :

- Les troubles digestifs : nausées, vomissements, reflux gastro-oesophagien, constipation.
- Les troubles veineux : jambes lourdes, hémorroïdes.
- Les douleurs : lombalgies. (57,58)

1. Les troubles digestifs

1.1. Les nausées et vomissements

NAUSEES - VOMISSEMENTS

Concernent 50 à 90% des grossesses – surviennent généralement le matin et sont provoqués par certaines odeurs ou aliments – s'arrêtent entre la 12^{ème} et 24^{ème} semaine d'aménorrhée.

CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES – 1ere INTENTION

- Eviter les aliments ou odeurs provoquant les troubles.
- Repas fractionné toutes les 2 ou 3 heures, en petite quantité, riche en glucides et pauvre en graisse.

TRAITEMENT ALLOPATHIQUE SANS ORDONNANCE

Donormyl® (Doxylamine) 1cp matin et soir
Nausicalm® (Diménhydrinate) 1à2 gel /jour

TRAITEMENT ALLOPATHIQUE SUR PRESCRIPTION

1^{ère} intention : Donormyl® (doxylamine)
2^{ème} intention : Primpéran® (métopimazine)
3^{ème} intention : Zophren® (ondansétron)
4^{ème} intention : Vogalène® (métopimazine)

HOMEOPATHIE

- Sepia officinalis 5 ou 9CH au levée à compléter en fonction des symptômes par :
- Ipeca 5 ou 9 CH si les vomissements ne calment pas les nausées, langue propre
 - Nux vomica 9CH si les vomissements calment les nausées, langue chargée
 - Ignatia 15CH si association d'angoisse et nervosité
- Cocculus Indicus 9CH si association aux vertiges, migraines, pâleur, fatigue
- Tabacum 9CH si aggravation des nausées par les mouvements, associé à des palpitations

LIMITES DU CONSEIL

- Persistance après le 1^{er} trimestre
- Perte de poids importante, déshydratation

(11,67,86–89)

1.2. Le reflux gastro-œsophagien

REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN

Présent chez 20% des femmes enceintes le 1^{er} trimestre et 70% au 3^{ème} trimestre.

CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES – 1^{ere} INTENTION

Supprimer les épices, aliments irritants, chocolats, café, tabac, sauces, aliments gras, boissons gazeuses – Fractionner les repas – Eviter le décubitus en post prandial et marcher.

TRAITEMENT ALLOPATHIQUE SANS ORDONNANCE

- Pansements gastro-intestinaux : Polysilane® (Diméticone)
- Anti-acides : Maalox® (hydroxyde d'aluminium) – Phosphalugel® (phosphate d'aluminium) – Gaviscon® (alginate)

TRAITEMENT ALLOPATHIQUE SUR PRESCRIPTION

1^{ère} intention : : Maalox® (hydroxyde d'aluminium) – Phosphalugel® (phosphate d'aluminium) - Gaviscon® (alginate)

2^{ème} intention : Azantac® (ranitidine) ou Mopral® (oméprazole) – Inexium® (Esomeprazole)

HOMEOPATHIE

Robinia 5CH – 5gr 3 à 6 fois /jour

LIMITES DU CONSEIL

Anémie – Perte de poids

(11,67,86,87,89,90)

1.3. La constipation

CONSTIPATION

Surtout au 2^{ème} et 3^{ème} Trimestre

CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES – 1ERE INTENTION

Boire de l'eau 1,5L min/jour, prendre un verre d'eau froide au levée - Consommer des fruits et aliments riches en fibres (pain complet, féculents, légumes secs) - Ne jamais résister à l'envie d'aller à la selle - Pratiquer une activité musculaire régulière (gym douce, marche, natation) - Aller à la selle à heure régulière - Eviter les tisanes laxatives

TRAITEMENT ALLOPATHIQUE AVEC ou SANS ORDONNANCE

1^{ère} intention : Laxatifs de lest : Normacol® (Serculia) – Spagulax® (Ispaghul) – Psylia® (Gomme guar) ou Laxatifs osmotiques : Polyéthylènes glycol – Forlax® - Duphalac® - Movicol® - Transipeg®

2^{ème} utilisation : Ponctuellement laxatif lubrifiant – Lansoyl® (huile de paraffine)

3^{ème} intention : Ponctuellement laxatif stimulant : Séné (Modane®)

HOMEOPATHIE

Sepia officinalis 5CH 5granules 3/jour + fonction des symptômes :

- Constipation douloureuse + ballonnements : Raphanus niger 5CH
- Constipation douloureuse + coliques, selles noires : Plumbum Metallicum 5C
- Constipation indolore + longueur effort d'expulsion et selles molles : Alumina 5CH
- Constipation indolore + aucune envie et selle dure : Hydrastis canadensis 5CH ou Opium 9CH
- Constipation indolore + selles volumineuses et hémorroïdes : Collinsonia Canadensis 5CH

LIMITES DU CONSEIL

Douleurs sévères – constipation persistante malgré le traitement – rectorragies – suspicion d'occlusion – alternance Diarrhée/Constipation

(11,67,86,87,89,91)

2. Les troubles veineux

2.1. Les jambes lourdes

<h2>JAMBES LOURDES</h2> <p>Touche 10 à 20% des femmes enceinte lors de la 1^{ère} grossesse – L'incidence augmente avec le nombre de grossesse.</p>	
<h3>CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES – 1^{ère} INTENTION</h3> <p>Eviter toute station immobile et prolongée, piétinement, port de vêtements trop serrés, talons hauts ou très plats, exposition à la chaleur – Privilégier la position assise, surélever les jambes, surélever le matelas, exercice physique adapté (marche, natation, gym douce), douche tiède, port de bas de compression.</p>	
<h4>TRAITEMENT ALLOPATHIQUE SANS ORDONNANCE</h4> <p>Daflon®, Diovenor®, Cyclo3® (Diosmine - Hespéridine)</p> <p>Veinamitol® (Troxérutine) – Esberiven® (Rutoside)</p>	<h4>TRAITEMENT ALLOPATHIQUE SUR PRESCRIPTION</h4> <p>Daflon®, Diovenor®, Cyclo3® (Diosmine - Hespéridine)</p> <p>Veinamitol® (Troxérutine) – Esberiven® (Rutoside)</p>
<h3>HOMEOPATHIE</h3> <ul style="list-style-type: none">▪ Jambes douloureuses + chevilles enflées – soulagement par surélévation des jambes : Arnica montana 9CH + Vipera Redi 9CH 5gr matin et soir▪ Jambes lourdes, gonflement aggravé par la chaleur : Pulsatilla 9CH▪ Syndrome des jambes sans repos : Zincum metallicum 5CH▪ Veines dilatées, jambes douloureuses + symptômes améliorés par la marche : Sepia officinalis 9CH	
<h3>LIMITES DU CONSEIL</h3> <p>Apparition d'une rougeur localisée, chaude, douloureuse et œdémateuse</p>	

(11,67,86,92,93)

2.2. Les hémorroïdes

HEMORROÏDES

Surtout au 3^{ème} trimestre.

CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES- 1^{ère} INTENTION

Lié à la constipation – Supprimer le thé, café, épices, chocolat – Faire des bains de siège frais après les selles

TRAITEMENT ALLOPATHIQUE SANS ORDONNANCE

- Traitement local :
 - Titanoréine® (Carraghénates, titane, zinc), Titanoréine lidocaïne®
- Traitement par voie orale : VOIR CONSTIPATION

TRAITEMENT ALLOPATHIQUE SUR PRESCRIPTION

- Traitement local :
 - Titanoréine® (Carraghénates, titane, zinc), Titanoréine lidocaïne®
 - Deliproct® (cinchocaïne, prednisolone), Ultraproct® (cinchocaïne, fluocortolone), Cirkan® (lidocaïne, désionide, rétinol, rutosides, vit E, héparine)
- Traitement par voie orale : VOIR CONSTIPATION

HOMEOPATHIE

Sepia officinalis 9CH 5gr matin et soir + Aesculus composé 5gr 3/jour

LIMITES DU CONSEIL

Rectorragies importantes – Absence d'amélioration après ttt – fissures ou suppuration ano-périnéale

(11,86,93,94)

3. La douleur - les lombalgies

LOMBALGIES

Surtout en 2^{ème} partie de grossesse – Touche 1 femme enceinte sur 2

CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES – 1^{ère} INTENTION

Repos – Dormir sur le dos ou en position côté gauche – Eviter de courber le dos – plier les genoux pour s'abaisser – Ne pas porter de charge trop lourdes – Pratique du sport doux régulier – Apporter de la chaleur sur la zone douloureuse- Port d'une ceinture de maintien lombaire ?

TRAITEMENT ALLOPATHIQUE SANS ORDONNANCE

1^{ère} intention : Paracétamol

TRAITEMENT ALLOPATHIQUE SUR PRESCRIPTION

1^{ère} intention : Paracétamol

2^{ème} intention : Codéine (en association au paracétamol) sauf en fin de grossesse - Tramadol

3^{ème} intention : AINS (ATTENTION CI à partir de la 24^{ème} semaine d'aménorrhée) de façon ponctuelle !

HOMEOPATHIE

Kalium carbonicum 5CH ou 9CH 5gr 2/jour + Dioscorea villosa 7CH 5gr 3/jour

LIMITES DU CONSEIL

Symptômes persistants et s'aggravant malgré la prise de paracétamol – Symptômes associés à des douleurs pelviennes ou troubles urinaires.

(11,86,95,96)

Troisième partie : Enquête sur la prise en charge des femmes enceintes à l'officine

I. Présentation de l'enquête

1. Contexte

En 2004, une enquête destinée aux pharmaciens d'officine a été élaboré dans le but d'évaluer la nature et l'importance des questions posées par les femmes enceintes à l'officine, les sources d'informations utilisées par le pharmacien ainsi que le degré de connaissance sur l'existence du CRAT. Selon cette enquête, 90% des pharmaciens d'officine estiment ne pas avoir suffisamment d'informations concernant la médication pendant la grossesse.(97) Le pharmacien a pourtant un rôle primordial dans la dispensation de médicaments et le conseil associé, en particulier chez la femme enceinte.

L'enquête élaborée ici repose sur l'analyse de l'aisance de l'équipe officinale (pharmaciens, préparateurs, étudiants en pharmacie et apprentis préparateurs) face aux demandes de conseils de la part des femmes enceintes, les pathologies les plus souvent rencontrées en terme d'automédication, les bases de données utilisées afin de répondre aux éventuelles questions ainsi que leur avis sur la mise en place des pictogrammes grossesses sur le conditionnement de certaines spécialités.

2. Matériels et méthodes

Deux formats ont été utilisés. D'une part un format écrit (annexe 2) distribué dans quelques pharmacies et dans une classe d'apprentis préparateurs en pharmacie de deuxième année au CFA de Villeneuve d'Ascq. D'autre part, un format en ligne par l'intermédiaire du logiciel google form® distribué sur le forum pharmacie de Lille 2 sur Facebook, sur le groupe de la promotion 2017 officine de Lille et par mail à d'anciens collègues.

Afin d'introduire l'enquête, une présentation rapide des objectifs a été faite à l'oral. Pour le format en ligne, une introduction rapide précède le questionnaire :

« Dans le cadre de ma thèse abordant la prise en charge de la femme enceinte à l'officine, j'ai réalisé une enquête rapide afin de connaître le ressenti des membres de l'officine face aux demandes des femmes enceintes, les sources d'informations utilisées et enfin, l'impact des nouveaux pictogrammes grossesses sur le conseil à l'officine. »

Le questionnaire est destiné à l'ensemble de l'équipe officinale : les pharmaciens, les préparateurs, les étudiants en pharmacie et les apprentis préparateurs en pharmacie. Il semblait intéressant d'évaluer le ressenti de chacun, et de refléter au maximum la réalité. En effet, il y a autant de préparateurs que de pharmaciens derrière le comptoir,

parfois même des étudiants et des apprentis même si la délivrance d'un produit est toujours vérifiée par le pharmacien.

Les réponses ont été traitées de manière anonyme.

Le questionnaire est composé de dix questions. Cinq de ces questions amènent à une autre question en cas de réponse positive ou négative. La plupart des questions sont à choix unique, seule deux questions sont à choix multiples. Il n'y a aucune question ouverte.

La première question permet d'identifier la situation professionnelle exacte du répondant, à savoir pharmacien, préparateur, étudiant en pharmacie ou apprenti préparateur.

La deuxième question permet d'estimer le nombre de femme enceinte se présentant à l'officine par mois. Les réponses proposées étant : de 1 à 10 femmes enceintes en moyenne par mois, de 10 à 20 ou plus de 20 femmes enceintes par mois.

La troisième question permet d'estimer l'importance de la demande de conseils des femmes enceintes par rapport aux autres patients : les choix étant : les femmes enceintes demandent plus de conseils, autant ou moins de conseils que les autres patients.

La quatrième question permet d'estimer le degré d'aisance face aux demandes de conseils des femmes enceintes de façon général (automédication, délivrance sous prescriptions, pathologies, règles hygiéno-diététiques...), une échelle de 1 à 10 est proposée, (1 étant la valeur la plus faible, 10 la plus forte).

La cinquième question demande si des bases de données sont utilisées pour améliorer le conseil et si oui, quelles sont-elles. Les choix possibles étant ceux énoncés précédemment c'est à dire : le Vidal, le CRAT, les recommandations de la HAS, les appels aux centres de pharmacovigilance et une catégorie « autres » à compléter. Le choix peut être multiple.

La sixième question évalue les pathologies les plus souvent rencontrées chez la femme enceinte au comptoir. Les propositions ont été élaboré en fonction des données de la littérature, c'est-à-dire les petits maux de la grossesse le plus souvent cités : la douleur, le stress ou les insomnies, les troubles veineux, les troubles digestifs, et une catégorie « autres » à compléter. C'est une question à choix multiple.

La septième question permet de savoir si les membres de l'officine sont équipés de fiches synthèses afin d'améliorer leurs conseils liés à la grossesse, et si non, s'ils seraient intéressés par la mise en place de ces fiches.

Enfin les trois dernières questions ont pour but d'évaluer la mise en place des pictogrammes grossesses, et d'analyser leur impact sur la délivrance de médicaments comportant ces pictogrammes sous prescriptions et conseils à l'officine.

La question huit demande ainsi si le répondant estime la mise en place des pictogrammes utile. Les réponses possibles étant oui, non ou indécis. En cas de réponse positive, une question supplémentaire est demandée, à savoir utile pour qui ?

Trois choix sont possibles, « utile pour les femmes enceintes », « utile pour les professionnels de santé » ou « utile pour les deux ». Si le choix est négatif, une question supplémentaire demande pourquoi, et trois choix sont possibles : « trop médicaments concernés par cette mesure », « cette mesure peut être une source d'inquiétude parfois infondée pour les femmes enceintes » ou une réponse « autres » à compléter. Ces choix de réponse ont été inspiré des articles du CRAT ou de l'académie nationale de médecine lors de leur réaction face à l'arrivée de ces nouveaux pictogrammes.

La neuvième question demande si le répondant a déjà délivré un ou plusieurs médicaments issus d'une prescription comportant un pictogramme à une femme enceinte. Si la réponse est positive, une question supplémentaire s'ajoute, à savoir si cela avait fait douter de la validité de la prescription ou non.

Enfin, la dixième question demande si le membre de l'officine a déjà conseillé un médicament à une femme enceinte comportant un pictogramme grossesse. Si la réponse est positive, une autre question s'ajoute permettant de savoir si cela a engendré un doute, une inquiétude chez la femme enceinte.

II. Résultats

L'enquête a été diffusé du 29 juin 2018 au 06 Février 2019. 169 réponses ont été récoltées.

1. Situation professionnelle

La répartition de l'échantillon en fonction de la situation professionnelle est présentée dans la figure 16.

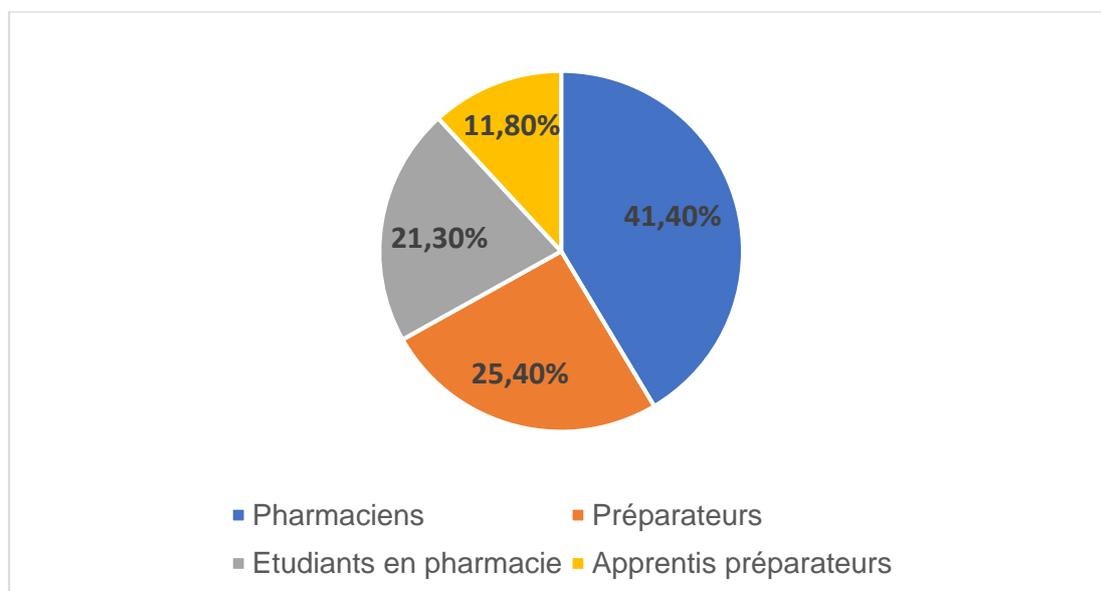


Figure 16: Répartition des catégories professionnelles

Sur les 169 réponses, 70 pharmaciens (41,4%), 43 préparateurs (25,4%), 36 étudiants en pharmacie (21,3%) et 20 apprentis préparateurs en pharmacie (11,8%) ont répondu.

2. Place des femmes enceintes dans la demande de conseils à l'officine

2.1. Proportion de femmes enceintes vus par mois à l'officine

En majorité, par mois, entre une et dix femmes enceintes sont vus au comptoir, avec 111 réponses (65,7%). 45 personnes ont répondu « entre 10 et 20 par mois » (26,6%) et une minorité, 13 personnes ont répondu « plus de 20 » (7,7%).

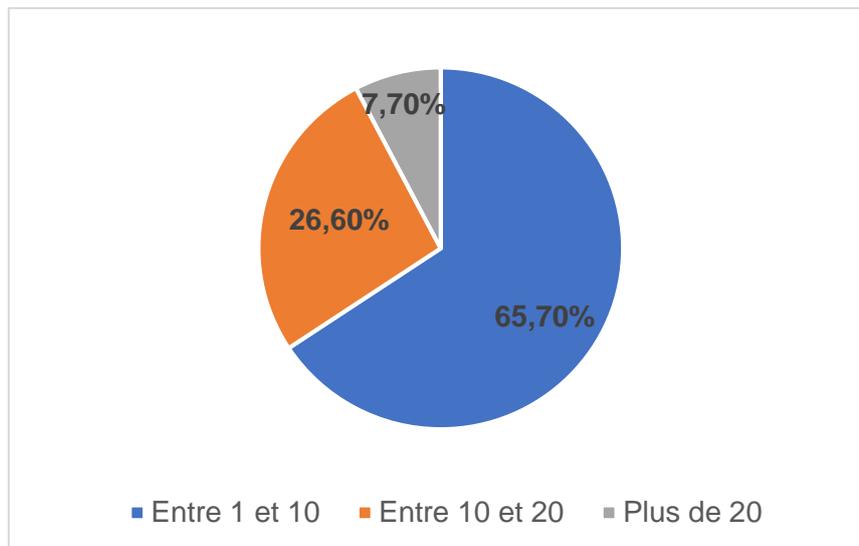


Figure 17: Proportion de femmes enceintes vues par mois à l'officine

2.2. Importance de la demande de conseil en général

L'enquête permet de montrer que la majorité des membres de l'officine, 122 personnes, estiment que les femmes enceintes demandent plus de conseils en général que les autres patients avec 72,2% des estimations. 45 personnes ont répondu que les femmes enceintes demandent autant de conseils que les autres patients (26,6%). Enfin, seule une extrême minorité (2 personnes) estime que les femmes enceintes demandent moins de conseils que les autres patients. (Figure 18)

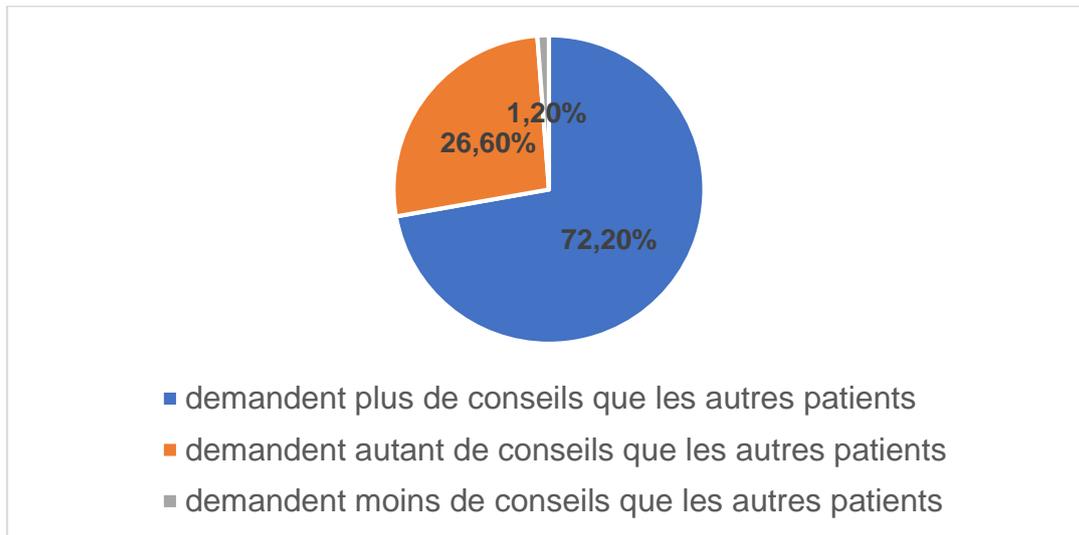


Figure 18: Estimation de la demande de conseils des femmes enceintes

3. Evaluation du niveau d'aisance

La quatrième question évalue le degré d'aisance des membres de l'officine face aux demandes des femmes enceintes en général. Selon l'enquête, en moyenne, le degré d'aisance se situe à 5.77/10 toutes classes professionnelles confondues. La figure 19 permet d'analyser la moyenne en fonction de la catégorie professionnelle

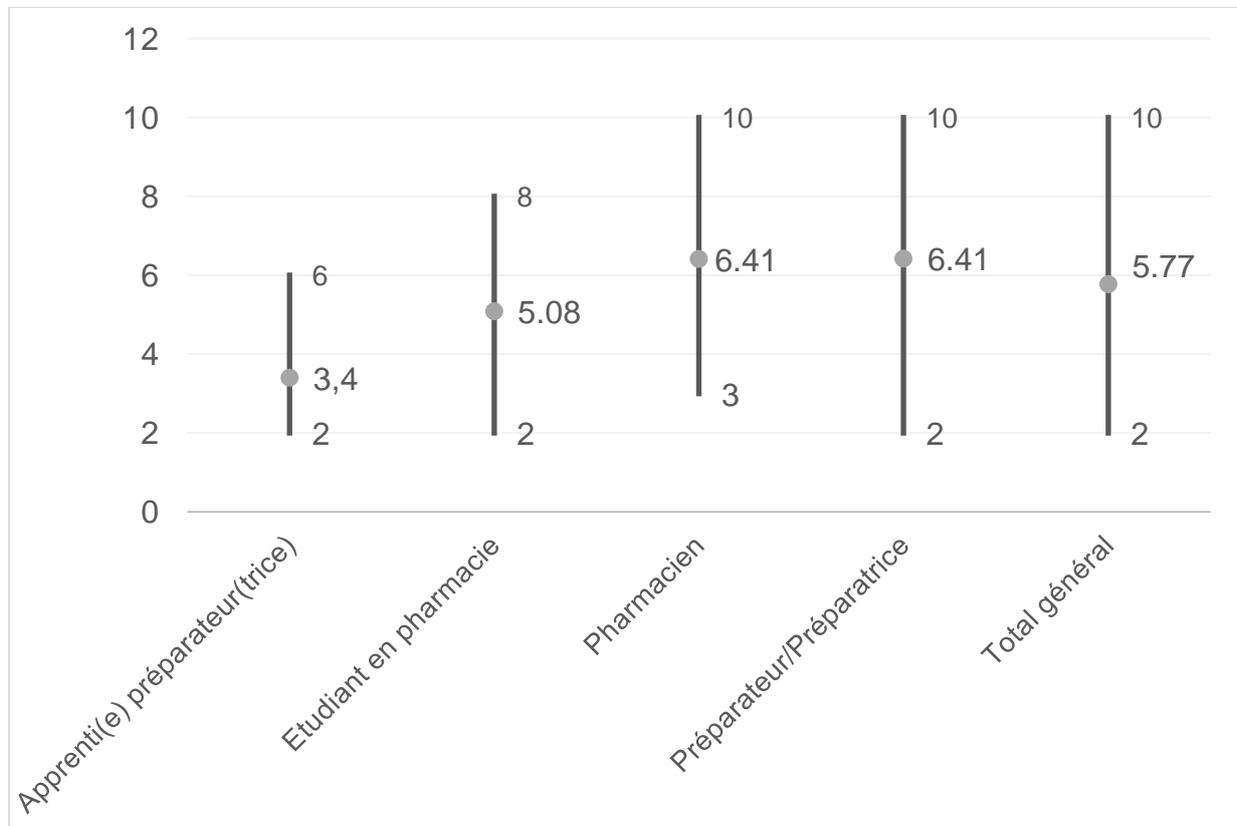


Figure 19: Equipe officinale : Evaluation du niveau d'aisance face aux demandes de conseils des femmes enceintes

- Pharmaciens

Sur les 70 pharmaciens interrogés, le degré moyen d'aisance est de 6.41/10. On remarquera qu'aucun pharmacien n'a répondu en dessous de 3/10, et qu'un seul pharmacien a répondu 10/10. Une majorité de pharmaciens (23 réponses) ont répondu 7/10 avec 32.85% de réponses.

- Préparateurs

Sur les 43 préparateurs, le degré d'aisance moyen est de 6.41/10. Les valeurs allant de 2 à 10/10, avec 11 préparateurs (25.58%) ayant répondu 7/10 et 10 préparateurs (13,95%) ayant estimé leur degré d'aisance à 6.

- Etudiants en pharmacie

Sur les 36 étudiants en pharmacie, la moyenne est de 5.08/10 avec 10 étudiants (27.77%) ayant estimé leur degré d'aisance à 5. Les réponses vont de 2/10 à 8/10.

- Apprentis préparateurs

Sur les 20 apprentis interrogés, en moyenne le degré d'aisance se situe à 3.4/10 avec 9 apprentis (45% des réponses) ayant estimé leur degré d'aisance à 3/10. Aucun apprenti n'a répondu au-dessus de 6.

4. Supports utilisés

Les membres de l'officine sont très nombreux à utiliser des supports dans le but d'améliorer leur conseil. En effet, 158 personnes soit 93.5% d'entre eux utilisent des bases de données. Seules 11 personnes ont répondu négativement (6,5%).

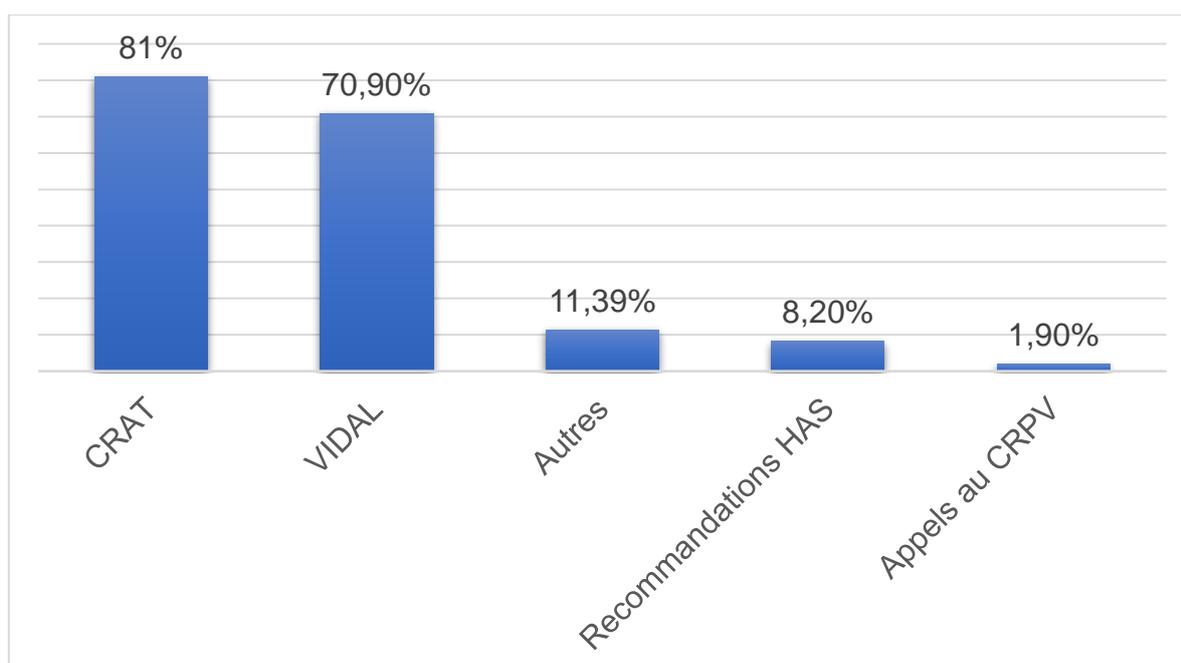


Figure 20: Ressources utilisées

Parmi ces 93.5%, 128 personnes (soit 81%) utilisent le site du CRAT afin de répondre aux questions des femmes enceintes. 112 personnes (70.9%) utilisant des bases de données se réfèrent au VIDAL. 13 personnes utilisent les recommandations de la HAS (soit 8,2%) et seulement 3 personnes ont recouru aux appels au CRPV (1,9%). (Figure 20)

11.39% des membres de l'équipe officinale (18 personnes) ont répondu la mention « Autres », parmi ces réponses :

- 11 personnes ont répondu « Demande au collègue/pharmacien », 10 de ces réponses appartiennent aux apprentis préparateurs en pharmacie, la dernière a été formulé par un préparateur.
- 6 personnes ont répondu par la consultation de livre d'homéopathie.
- 1 personne a répondu par l'appel du médecin traitant.

5. Pathologies et automédication

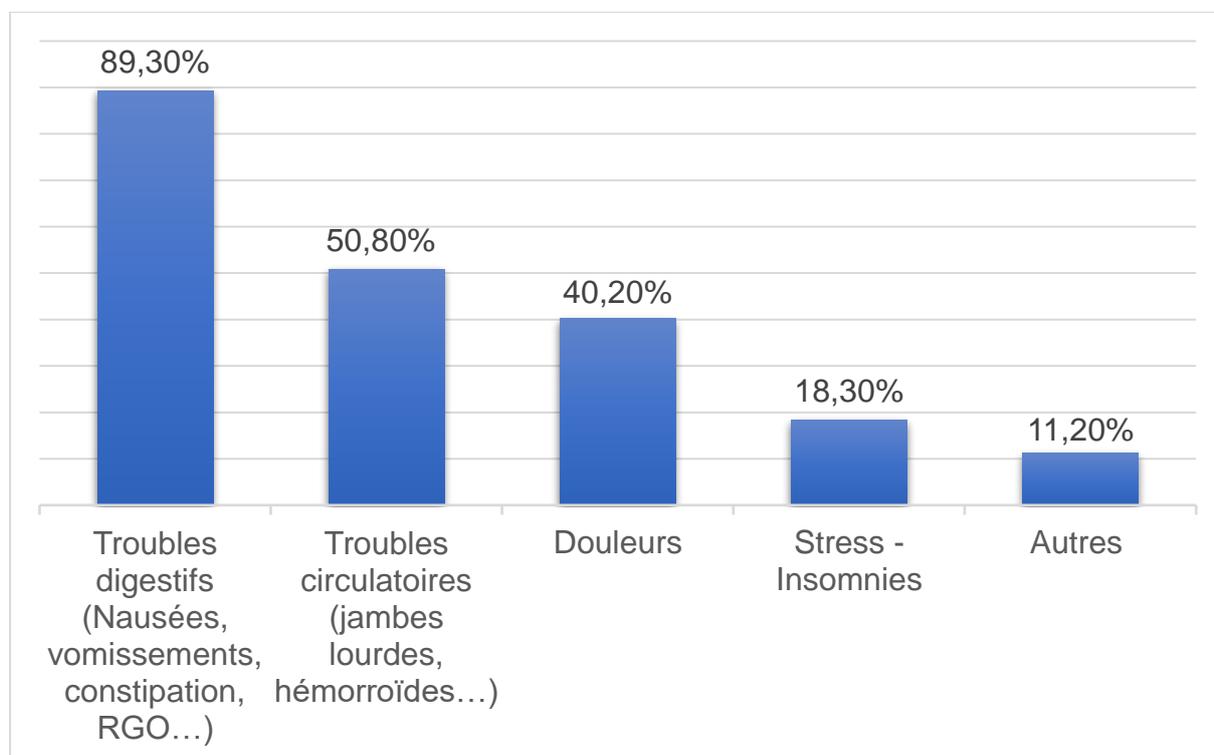


Figure 21: Principales pathologies rencontrées lors de demande de conseils

La sixième question visait à estimer le type de pathologie rencontré lors d'une demande de médication sans prescription d'une femme enceinte à l'officine.

151 personnes (89.3% de l'échantillon) estiment que les pathologies liées aux troubles digestifs sont les plus rencontrées en pharmacie, viennent ensuite les troubles liés à la circulation (85 votes soit 50,3%), 67 personnes ont voté pour les douleurs (céphalées, lombalgies...) soit 40,2% de l'échantillon, 31 personnes ont également voté pour le stress et/ou l'insomnie (18,30%).

La rubrique « autres » a été complétée par 19 personnes (11,2% de l'échantillon). Les pathologies citées sont :

- Les pathologies hivernales (selon 13 personnes).
- Les infections urinaires (selon 4 personnes).
- Les vergetures (selon une personne).
- Le diabète gestationnel (selon une personne).

6. Utilisation et utilité de fiches synthèses

La septième question concernait la présence ou non de fiches synthèses d'aide à la prise en charge des petits maux de la grossesse à l'officine. 154 membres de l'officine n'en n'ont pas, soit 91,1% de l'échantillon. Seule 15 personnes (8,9%) ont répondu positivement à la question. Parmi les 154 personnes ayant répondu négativement, la mise en place de ces fiches semblerait être utile pour 94,8% d'entre eux (146 personnes) contre 5,2% qui jugent cette mesure inutile (8 personnes).

7. Les pictogrammes grossesses

Les trois dernières questions concernent les pictogrammes grossesse apparus en Octobre 2017.

7.1. Avis de l'équipe officinale

La huitième question a pour but d'évaluer l'avis des membres de l'officine sur la mise en place des pictogrammes grossesse.

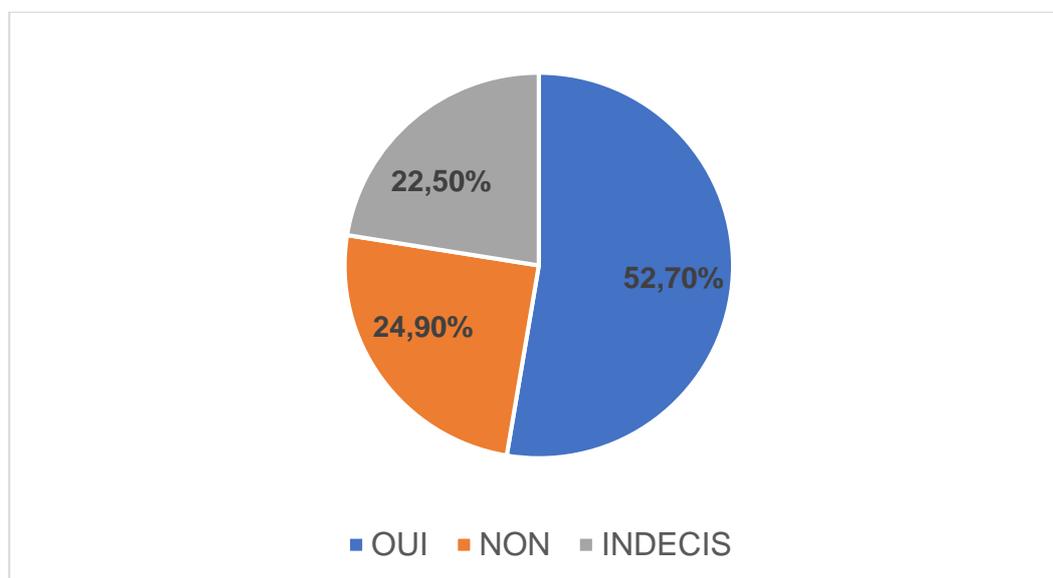


Figure 22: Avis relatifs à la mise en place des pictogrammes grossesses

Près de 53% de l'échantillon, soit 89 personnes, estiment la mise en place des pictogrammes grossesse utile. Près d'un quart estiment la mise en place non utile ou

sont indécis. En effet, 42 personnes jugent l'apparition des pictogrammes inutile (24,9%) et 38 personnes sont indécises (soit 22,5%).

Parmi les 89 personnes ayant répondu positivement à cette question, 75 personnes (84,3%) estiment que cette mesure est utile à la fois pour les femmes enceintes mais aussi pour les professionnels de santé. 13 personnes estiment que les pictogrammes sont utiles pour les femmes enceintes seulement (14,6%) et 1 personne pense que cette mesure est utile pour les professionnels de santé uniquement. (Figure 23)

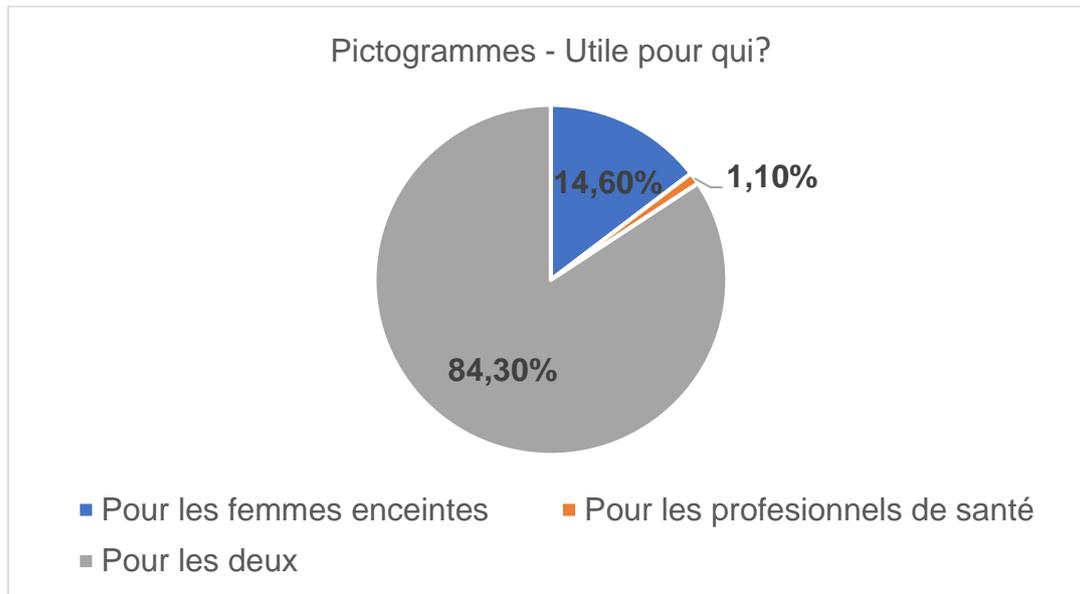


Figure 23: Avis relatifs à l'utilité des pictogrammes

Pour les 42 personnes ayant répondu négativement à la question, 32 pensent que cette mesure pourrait engendrer une inquiétude parfois non fondée pour la femme enceinte (soit 76,20%), 6 personnes pensent que trop de médicaments sont concernés par cette mesure avec 9,5% des réponses. Enfin, 4 personnes ont répondu par « autres » : 3 personnes estiment que cette mesure concerne à la fois trop médicament et pourrait être une source d'inquiétude parfois infondée pour les femmes enceintes. Enfin une personne répond que l'ensemble des médicaments, même ceux ne disposant pas d'AMM devrait comporter ou non ce pictogramme. (Figure 24)

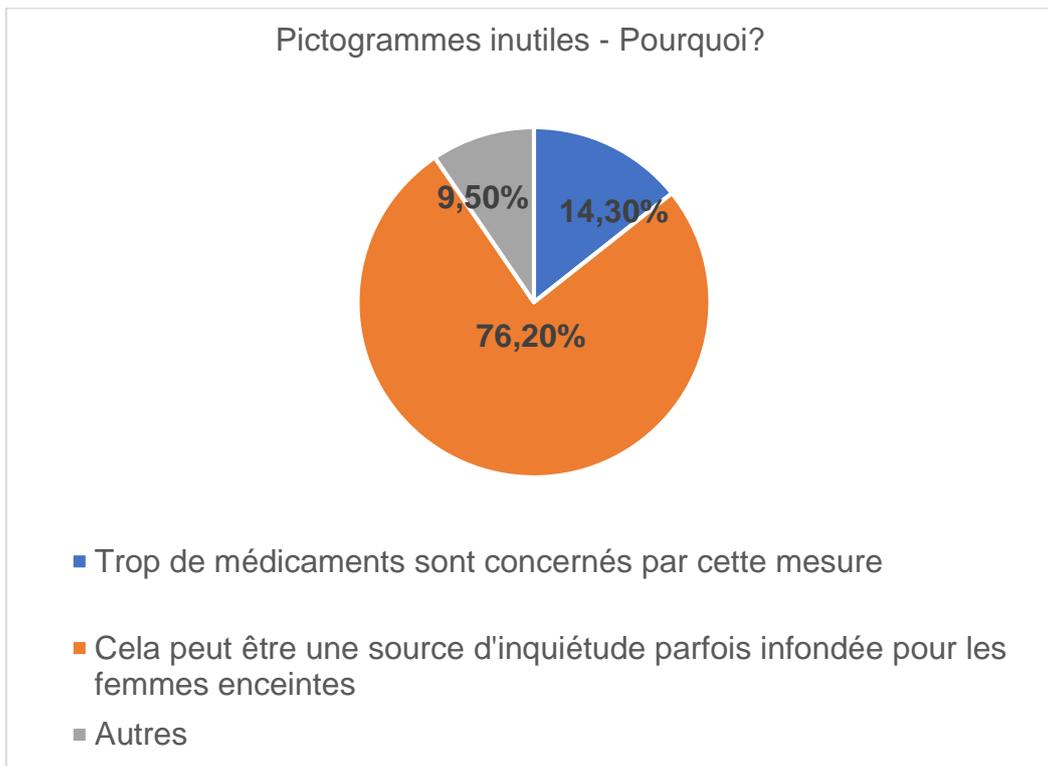


Figure 24: Avis relatifs à l'inutilité des pictogrammes

7.2. Impact sur la délivrance issue d'une prescription

La neuvième question permet de savoir si l'équipe officinale a déjà délivré un médicament à une femme enceinte comportant un des deux pictogrammes issus d'une prescription.

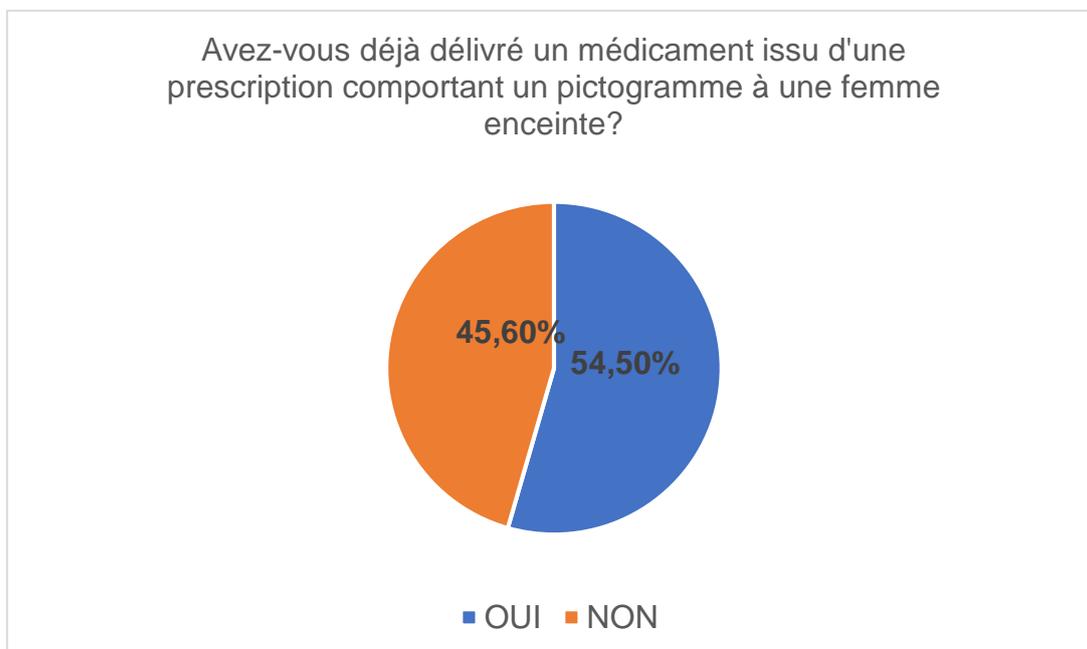


Figure 25: Prescription - Délivrance d'un médicament comportant un pictogramme à une femme enceinte

92 membres de l'officine ont déjà délivré un médicament issu d'une prescription comportant un pictogramme grossesse à une femme enceinte (soit 54,5% de l'échantillon). 77 personnes (45.6%) ont répondu négativement. (Figure 25)

Pour les personnes ayant déjà délivré un médicament concerné par un pictogramme grossesse à une femme enceinte, une question supplémentaire leur était demandée. A savoir, si cela avait-il engendré un doute dans la validation de la prescription. 63% ont répondu positivement, soit 58 personnes. 34 personnes (37%) n'ont pas douté de la validité de la prescription (Figure 26)

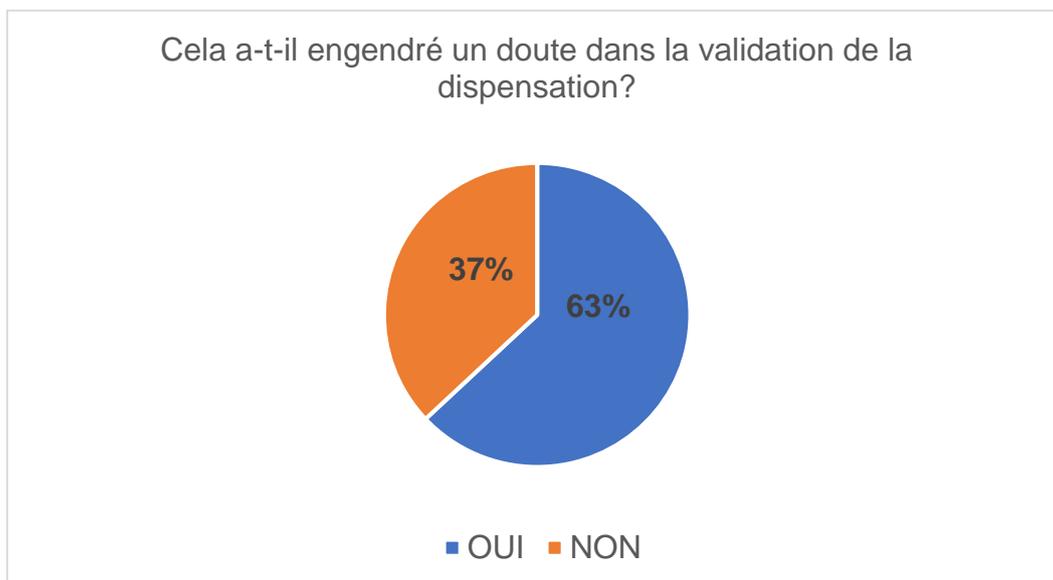


Figure 26: Délivrance d'un médicament comportant un pictogramme prescrit à une femme enceinte - Impact sur la validation de la prescription

7.3. Impact sur la délivrance dans le cadre d'un conseil

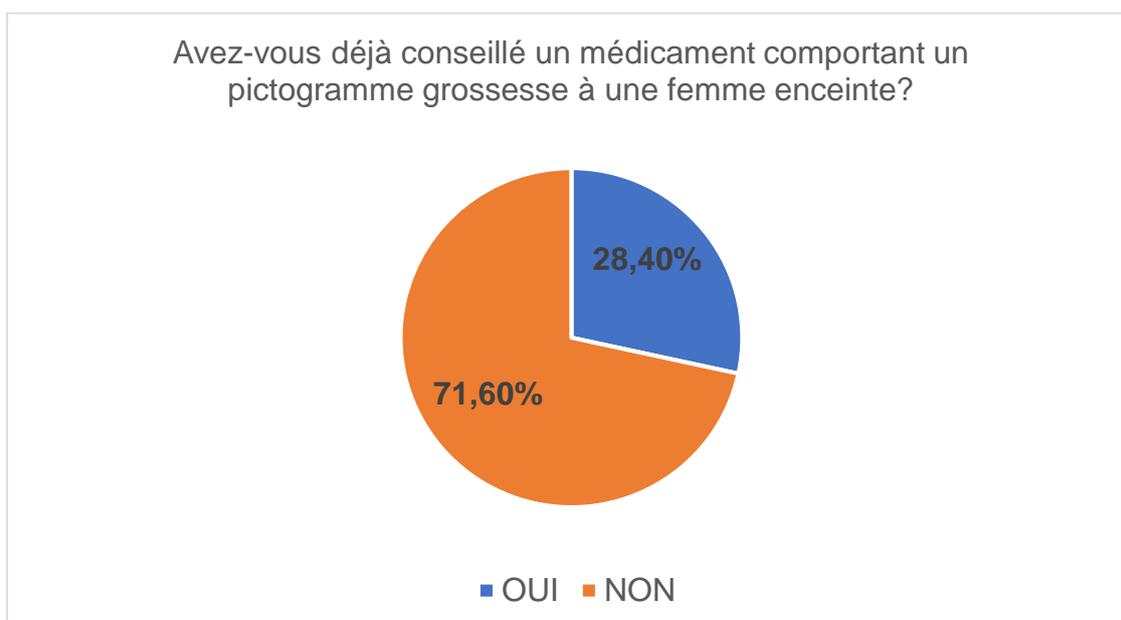


Figure 27 Délivrance d'un médicament comportant un pictogramme grossesse à une femme enceinte dans le cadre d'un conseil :

Comme le montre la figure 27, 71,60% des membres de l'officine soit 121 personnes ont répondu négativement à la question.

Pour les 28,4% de personne ayant déjà délivré un médicament comportant un pictogramme (48 personnes), une question supplémentaire permet de savoir si le pictogramme grossesse a-t-il fait douter la femme enceinte lors du conseil. (Figure 28)

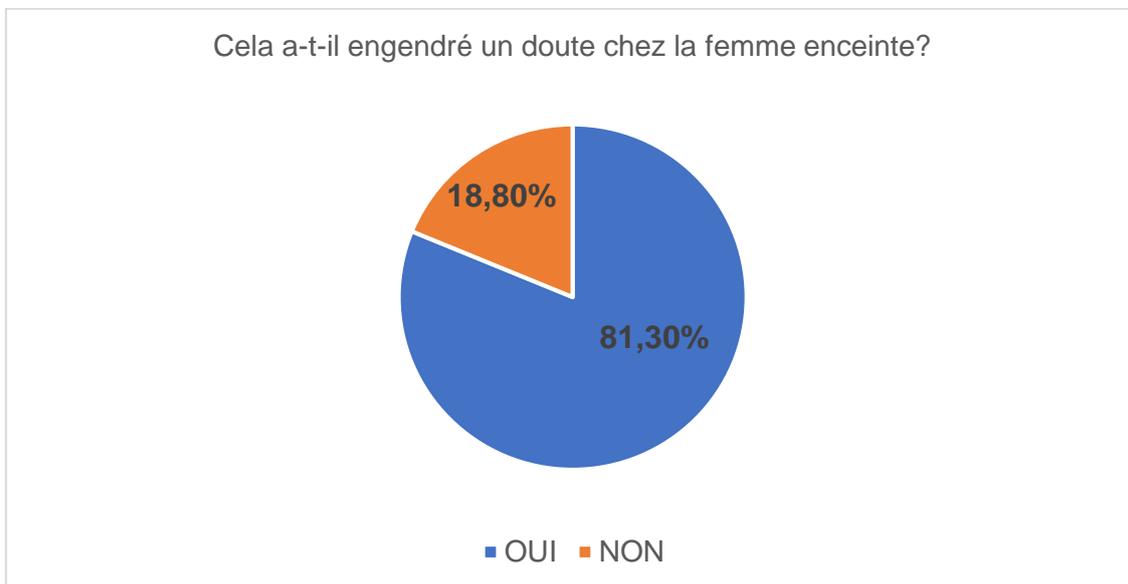


Figure 28 : Conseil d'un médicament comportant un pictogramme grossesse - Impact sur la femme enceinte

39 personnes sur les 48 ont répondu positivement à la question (soit 81,3%), 9 personnes répondent que la présence du pictogramme grossesse n'a pas engendré de doute chez la femme enceinte (soit 18,8%).

III. Discussion

L'échantillon de notre étude se compose en majorité de pharmacien (41.4%), puisque la dispensation du médicament doit se faire obligatoirement sous son contrôle, il était important de pouvoir analyser un plus grand nombre de réponse dans cette catégorie. Les réponses au questionnaire venant surtout du forum pharmacie de Lille 2, il faut préciser que la majorité des pharmaciens ayant répondu sont certainement des jeunes diplômés. Cela ne reflète pas forcément la population générale des pharmaciens d'officine en France. Viennent ensuite les préparateurs avec 25.4% de l'échantillon, puis les étudiants en pharmacie et enfin les apprentis. Inclure tous les membres présents dans l'officine permet de refléter la composition réelle des officines. En effet, une femme enceinte peut être mise en relation avec un pharmacien, comme un préparateur, un étudiant en pharmacie ou apprentis préparateur (même si pour ces deux derniers, un contrôle du pharmacien est essentiel et obligatoire).

La question 2 permet de constater que la catégorie des femmes enceintes ne représente pas la majorité des patients vus à l'officine. En effet, la réponse « environ 1 à 10 femme(s) enceinte(s) vue(s) par mois » a été choisi par plus de la moitié de

l'échantillon. Il faut rappeler que c'est une catégorie particulière étant donné le risque lié à la prise médicamenteuse pour le fœtus ou la mère.

En 2014, *Guérin et Al* mènent une enquête auprès de pharmaciens d'officine. Cette étude a révélé que 47% des pharmaciens estiment que les femmes enceintes demandent plus de conseils que les autres patients. Dans notre étude, 72,2% estiment qu'elles sont plus demandeuses de conseils que les autres patients. L'estimation de est ici largement supérieure même s'il faut préciser que selon l'enquête de 2004, 91% des femmes enceintes demandent des informations complémentaires à celles reçues par leur médecin.(97) Tout comme la population en général, les femmes enceintes auraient donc tendance aujourd'hui à se tourner d'avantage vers l'officine en ce qui concerne l'automédication par exemple.

En 2009, l'étude menée par *Mikou et Al.* sur 223 femmes enceintes, montre que seulement 51% d'entre elles ont reçu une information sur le risque médicamenteux durant la grossesse. Et pourtant, 40% de l'échantillon ne connaîtrait pas les médicaments contre-indiqués durant cette période.(58) Il y a donc un gros travail de la part des professionnels de santé à fournir et notamment en pharmacie sur ce point-là. En effet l'équipe officinale doit être en mesure de répondre aux attentes et questions des femmes enceintes relatives à la prise médicamenteuse, surtout si celles-ci en sont de plus en plus demandeuses au comptoir.

Pourtant, concernant l'estimation du degré d'aisance face aux demandes des femmes enceintes, elle dépasse de justesse le 5. Ce résultat peut paraître faible mais il est biaisé. En effet, il était intéressant de différencier ici la moyenne selon les différentes classes professionnelles, les pharmaciens ou préparateurs, grâce à leur formation et leur expérience ont forcément un degré d'aisance supérieur à celui des étudiants en pharmacie ou apprentis préparateur.

Les pharmaciens et préparateurs estiment en moyenne leur degré d'aisance à 6.4 avec néanmoins une hétérogénéité dans les réponses (allant de 3 à 10). Même si ce résultat n'est pas excellent, il est tout de même rassurant de voir que le degré dépasse la moyenne. Ce chiffre permet tout de même de relever quelques questions. Quelle est la cause d'un degré d'aisance tout juste supérieur à la moyenne, alors que le pharmacien a pour devoir, le conseil et la sécurisation de la prise médicamenteuse chez la femme enceinte ?

Plusieurs réponses peuvent être apportées. Tout d'abord ce résultat n'est certainement pas représentatif de la population générale, car comme dit précédemment, la population de pharmacien ayant répondu au questionnaire est surtout jeune. Ainsi par manque d'expérience, l'estimation du degré d'aisance est certainement plus faible que dans la population générale. Concernant l'estimation des préparateurs, les réponses sont hétérogènes (allant de 2 à 10), cela peut être due à la différence d'âge entre les différents répondants, en effet, un préparateur jeune diplômé n'aura pas la même aisance et expérience face aux demandes des femmes enceintes qu'un préparateur travaillant en officine depuis plus longtemps. Il aurait été intéressant de rajouter une question au début de l'enquête permettant de connaître l'expérience professionnelle de l'échantillon afin de valider cette hypothèse. Nous pouvons

néanmoins penser qu'aux termes des études de pharmacie, ou de préparateurs en pharmacie, les informations relatives à la grossesse et au médicament sont sues et solides. Pour rappel, l'enquête de 2004 menée par *Guérin et Al.* montre que 90% des pharmaciens d'officine estiment ne pas avoir suffisamment d'informations concernant la médication pendant la grossesse.(97) Les résultats de notre enquête et ainsi que ceux de Mikou et Al. soulèvent donc des questionnements : ces informations fournies durant les études sont-elles suffisantes ?

Enfin, concernant l'estimation des étudiants et apprentis préparateurs, les moyennes concordent avec leur catégorie professionnelle, les étudiants et apprentis étant encore en formation, il n'est pas étonnant que leur degré d'aisance soit plus bas que celui des pharmaciens et préparateurs.

Afin de conseiller les femmes enceintes aux comptoir, l'équipe officinale doit pouvoir se renseigner auprès d'autres professionnels de santé, de sites ou d'ouvrages dédiés à la grossesse et aux médicaments. L'analyse du questionnaire révèle que plus des $\frac{3}{4}$ des membres de l'officine ont recours à l'utilisation du site du CRAT pour améliorer leur conseil. Ce résultat est positif et rassurant même si, là encore, il est biaisé puisque l'échantillon est représenté par une majorité de jeunes diplômés sortant récemment de formation, durant laquelle l'existence et l'utilité du CRAT sont souvent mentionnés. Il faut souligner que l'enquête menée par *Pellerin et Al.* en 2004 auprès de pharmaciens d'officine, révélait que 97% des pharmaciens interrogés ne connaissaient pas l'existence du CRAT. (97) Le résultat de notre enquête reste donc positif, même s'il n'est pas tout à fait représentatif.

Plus des trois quarts de l'échantillon se réfèrent également sur le VIDAL, ce résultat correspond aux chiffres de l'étude de *Pellerin et Al.* Le VIDAL représente une source de référence pour le pharmacien, reprenant notamment les données issues du RCP dans la rubrique fertilité / grossesse / allaitement. Notons cependant que les données du CRAT et du VIDAL ne sont pas forcément les mêmes concernant l'utilisation du médicament chez la femme enceinte et pourraient être à l'origine d'un questionnement voire d'un doute de la part des membres de l'officine.

Les recommandations de la HAS et les appels aux CRPV ne sont que très rarement cités. Pourtant, le CRPV est mentionné dans la rubrique « Ou se renseigner ? » dans document publié par l'ANSM aux professionnels de santé s'intitulant « Grossesse et médicaments : mode d'emploi » (Annexe 1). Il serait nécessaire de rappeler aux professionnels de santé et notamment à l'équipe officinale l'existence et le rôle des CRPV, qui permet notamment d'assurer la surveillance et l'évaluation des risques liés aux médicaments afin d'aider les professionnels de santé à fournir une prescription adaptée. (78) La HAS ou haute autorité de santé a aussi pour mission de publier des recommandations de bonnes pratiques auprès des professionnels de santé. Le site est accessible à tous, et publie notamment des fiches de bonnes pratiques concernant le bon déroulement de la grossesse. Les informations sont plus d'ordre général, permettant d'améliorer l'accompagnement de la femme enceinte (situations à risques, examens cliniques et biologiques de suivi...).(98)

La réponse « demande aux collègues / Pharmaciens » répondue par les apprentis et un préparateur était attendue. En effet, le pharmacien doit former, superviser et contrôler son équipe. Etudiants en pharmacies et apprentis préparateurs sont en formation et se réfèrent automatiquement donc au pharmacien avant toute délivrance de médicament. Le pharmacien doit donc avoir connaissance de toutes ces bases de données afin de former son équipe afin de donner un conseil adapté aux femmes enceintes.

5 personnes ont répondu « livres homéopathies » dans la catégorie « autres ». Ce résultat paraît faible, en sachant que l'homéopathie est souvent utilisée pour traiter les petits maux de la grossesse, en raison de son innocuité. En effet, rappelons les chiffres de l'étude de *Guérin et Al.* montrant que 37,7% des femmes enceintes ont eu recours à l'homéopathie durant leur grossesse.(66) La proposition « livres homéopathies » n'était pas directement proposée dans le questionnaire. Cela peut donc expliquer le résultat de notre enquête.

Enfin, en comparant ces résultats aux sources utilisables par les professionnels de santé citées auparavant. Le site GPR n'a pas été cité dans la rubrique « autre ». Pourtant ce site propose une rubrique « Grossesse et allaitement ». Même si ce site n'est accessible qu'aux professionnels de santé il serait judicieux d'en parler, durant la formation initiale ou la formation continue des pharmaciens.

La question suivante permet de connaître quels sont les petits maux de la grossesse les plus souvent rencontrés au comptoir. Par ordre d'importance, les petits maux les plus cités sont : les troubles digestifs, les troubles circulatoires, les douleurs, le stress et/ou l'insomnie. En comparant ces résultats à ceux de plusieurs enquêtes menées chez la femme enceinte, les symptômes à l'origine d'une automédication chez la femme enceinte sont selon *Mikou et Al.* les céphalées, les troubles digestifs, les douleurs dorsales et les jambes lourdes (58) et selon *Courrier et Al.* les céphalées, les infections hivernales et les troubles digestifs.(57)

Les céphalées viennent en première position dans ces deux études, alors que notre questionnaire révèle que seulement 67 personnes mentionnent ce symptôme comme étant à l'origine de demande de conseils au comptoir. La classe des antalgiques avec le paracétamol reste la classe la plus utilisées par les femmes enceintes selon la littérature (52,56,58). Cependant, il ne faut pas oublier de mentionner que les médicaments consommés en automédication peuvent provenir directement de l'armoire à pharmacie sans passer par le conseil à l'officine. Ce qui pourrait expliquer la non-concordance de ces résultats avec celui de notre questionnaire. Mise à part cette discordance, les symptômes et pathologies évoqués dans ces études concordent avec les nôtres. Les fiches synthèses élaborées précédemment sont donc appropriées aux résultats de l'enquête.

La question relative à la présence ou non de fiches synthèses d'aide aux conseils face aux petits maux de la grossesse révèle que les $\frac{3}{4}$ de l'échantillon ne possèdent pas de telles fiches, pourtant une grande majorité est en demande avec 94.8% de réponses positives à la question « Trouveriez-vous cela utile ? ». Au vu de ces résultats, l'élaboration des fiches conseils permettant de valider la prescription ou

d'apporter un conseil dans le cadre des petits maux de la grossesse effectuée auparavant paraît intéressante. En affichant ces fiches à l'officine, les employés pourraient facilement s'y référer et répondre facilement aux demandes de conseils des femmes enceintes.

Concernant l'avis et l'impact de l'apposition des nouveaux pictogrammes grossesses à l'officine. On remarque que cette mesure n'obtient pas l'approbation totale de l'échantillon, et suscite des questionnements pour près d'1/4 de l'échantillon voir engendre un désaccord pour près d'1/4 d'entre eux aussi.

Pour les personnes en désaccord avec cette mesure, plus des $\frac{3}{4}$ pensent que cela pourrait engendrer une inquiétude parfois infondée chez la femme enceinte. Cette réponse concorde avec la publication de différents articles notamment celui du CRAT, ou de l'ordre nationale des médecins après la mise en place de ces pictogrammes. Cette inquiétude pourrait en effet, être à l'origine d'un arrêt de traitement sans avis médical avec risque de décompensation de la maladie. Les membres du groupe de travail Reproduction, Grossesse et Allaitement de l'ANSM s'inquiètent également des conséquences de l'apposition des pictogrammes sur certaines spécialités. Le caractère peu discriminant du pictogramme est souligné. Face à ces réactions, l'ANSM a mis, en outre, à disposition des professionnels de santé une plaquette d'information « Grossesse et médicaments : mode d'emploi ». Comme évoqué précédemment, ce document rappelle les supports utilisables dans la rubrique « ou vous renseigner », mais mentionne également un rappel sur les risques liés à la grossesse et les six niveaux de conduites à tenir issus des RCP et leur signification (Annexe 3).

Une personne de l'échantillon exprime l'idée d'apposer ce pictogramme à l'ensemble des médicaments présents en pharmacie (et pas seulement ceux disposant d'une AMM). En effet, il ne faut surtout pas penser que puisqu'un produit ne comporte pas de pictogramme grossesse, il peut être délivré à une femme enceinte, l'apposition du pictogramme ne concernant que les médicaments disposant d'une AMM.

La question suivante nous informe que plus de la moitié de l'échantillon a déjà délivré un médicament issu d'une prescription et comportant un des pictogrammes grossesses à une femme enceinte. Il aurait été intéressant de demander quel était le pictogramme apposé sur le médicament prescrit, même si aucun médicament concerné par l'apposition du pictogramme « INTERDIT » ne doit en théorie être dispensé. Le pictogramme apposé sur ces médicaments est sûrement « Médicament + Grossesse = DANGER ».

Ce chiffre laisse tout de même penser qu'un grand nombre de spécialité délivré aux femmes enceintes se sont vu apposer un pictogramme grossesse. On peut supposer que cela puisse engendrer un doute d'une part lors de la dispensation du médicament à l'officine, et d'autre part chez la femme enceinte dans la prise du médicament. C'est ainsi que pour 63% de l'échantillon ayant répondu positivement à la question suivante, l'apposition d'un pictogramme grossesse a fait douter de la validité de la prescription.

Tout d'abord, tant pour les professionnels de santé que les femmes enceintes, la distinction entre les deux pictogrammes peut parfois s'avérer difficile. Il faut rappeler que le pictogramme « DANGER » n'interdit pas l'usage du médicament pendant la

grossesse. Il recommande de ne pas l'utiliser sauf s'il n'y a aucune autre alternative thérapeutique. Outre ce problème de distinction, cette situation peut mettre les membres de l'officine dans une situation délicate face aux questionnements de la femme enceinte, (d'autant plus si les bases de données comme le site du CRAT sont méconnus) voire engendrer un arrêt du traitement de la femme enceinte comme le soulignent le CRAT, l'Académie Nationale de Médecine, La Société de Pneumologie de langue Française et la société Francophone de tabacologie. (80,82–84)

La dernière question de l'enquête révèle que plus d'un quart de l'échantillon a déjà délivré un médicament comportant un pictogramme grossesse dans le cadre d'un conseil (non issu d'une prescription). Ce chiffre reste élevé. En effet, le pictogramme « DANGER » explique que le médicament ne doit pas être délivré sauf en cas d'alternative thérapeutique. Or, dans le cadre d'un conseil à l'officine et d'automédication, la pathologie est considérée comme mineure. Pourtant, 28,4% de l'échantillon répond avoir déjà délivré des médicaments concernés par cette mesure. Ce chiffre peut d'une part mettre en évidence une certaine surconsommation de médicament en France, même chez la femme enceinte, comme nous le confirme certaines études.(52–54) Mais cela peut aussi mettre en évidence un trop grand nombre de médicament concerné par cette mesure.

Prenons l'exemple du Titanoréine®, spécialité traitant les douleurs liées aux crises hémorroïdaires : ce médicament n'est pas listé et il est non remboursé. Il est concerné par l'apposition d'un pictogramme « DANGER ».

Selon l'enquête l'échantillon s'informe en majorité sur le site du CRAT et sur le VIDAL pour améliorer leur conseil face aux demandes des femmes enceintes (figure 20) Or, le VIDAL déconseille son utilisation lors de la grossesse (figure 29), mais le site du CRAT l'autorise. (Figure 30)



The screenshot shows the eVIDAL website interface. At the top, there is a search bar with the text "Médicament, parapharmacie, Indication, VIDAL Reco, etc...". Below the search bar are three navigation tabs: "Médicaments", "Dispositifs médicaux, parapharmacie", and "Interactions, équivalences". The main content area displays the product "TITANOREINE crème" with its composition: "CARRAGHENATES 25 mg/g + TITANE DIOXYDE 20 mg/g + ZINC OXYDE 20 mg/g crème rect". There are buttons for "Monographie [HTML]", "Monographie [PDF]", and "Ajouter aux interactions". A section titled "SYNTHÈSE" is visible, with a sub-section "DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT" highlighted in red. Below this, the text reads: "Grossesse : Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte, faute de données cliniques exploitables."

Figure 29: Vidal – Titanoréine (99)



Pictogrammes sur les boîtes de médicaments : le CRAT n'est pas d'accord.

1- Traitement local

Sur la base des données disponibles (pharmacocinétique, profil d'effets indésirables, recul d'usage en cours de grossesse), on préférera utiliser, quel que soit le terme de la grossesse, l'une des spécialités suivantes :

- Spécialités contenant un anesthésique local sans corticoïde :
 - Titanoréine® lidocaïne (lidocaïne, carraghénates, titane, zinc).
 - Tronothane® (pramocaïne).
 - Rectoquotane® (quinisocaïne, cétrimide).

- Spécialités contenant un anesthésique local avec corticoïde :
 - Deliproct® (cinchocaïne, prednisolone).
 - Ultraproct® (cinchocaïne, fluocortolone).
 - Cirkan® à la prednacinolone (lidocaïne, désoside, rétinol, rutosides, vitamine E, héparine).

- Autres :
 - Titanoréine® (carraghénates, titane, zinc).

Figure 30 : CRAT – Hémorroïdes (94)

Les sources utilisées par les professionnels de santé n'expriment pas le même avis, Il leur est d'autant plus difficile d'élaborer un conseil précis et arrêté quant à la médication chez la femme enceinte.

Parmi les 28,4% des personnes ayant déjà conseillé un médicament comportant un pictogramme, la délivrance a engendré un doute chez la femme enceinte dans 81,3% des cas. Là encore, le manque de distinction entre les deux pictogrammes chez la femme enceinte peut être relevé. Le risque étant, la non-observance du traitement, même si dans le cadre de l'automédication, la pathologie reste mineure.

Conclusion

La grossesse est à l'origine de changements physiologiques complexes pouvant modifier la pharmacocinétique de certains médicaments. Le placenta est un organe indispensable, jouant le rôle d'interface entre la mère et le fœtus ne retient que les plus grosses molécules. Ainsi, la plupart des substances passent la « barrière » placentaire. Certaines d'entre-elles peuvent ainsi être à l'origine d'effets sur l'embryon et le fœtus : effets embryotoxiques, tératogènes, foetotoxiques ou néonataux. Pour prévenir ces effets, un médicament doit être soumis à de nombreux essais avant d'obtenir son autorisation de mise sur le marché. Après commercialisation, le médicament est soumis à une pharmacovigilance, toujours dans le but de prévenir d'éventuels effets toxiques.

Récemment, une nouvelle réglementation a été mise en place, permettant d'apposer trois pictogrammes grossesses. Cette mesure a fait suite à l'affaire « valproate de sodium » qui a engendré entre autres la naissance de 450 enfants malformés entre 2001 et 2014.

Par son acte de dispensation, le pharmacien doit sécuriser la prise médicamenteuse du patient, notamment chez la femme enceinte. Plus demandeuses de conseils que les autres patients, le pharmacien doit savoir faire face à ces demandes, en basant ses réponses sur des connaissances solides, telles que les données des RCP, du CRAT, du site GPR, les recommandations de la HAS et la possibilité de se renseigner auprès des CRPV. Pourtant, l'étude réalisée nous montre que le degré d'aisance face aux demandes des femmes enceintes reste faible. L'harmonisation des données utilisées par les professionnels de santé quant à l'utilisation des médicaments chez la femme enceinte permettrait de constituer un conseil plus solide. Dans le cadre des petits maux de la grossesse, la réalisation de fiches synthèses permettrait d'améliorer le conseil, et donc le degré d'aisance face aux questions des femmes enceintes.

Quant à l'avis et les conséquences relatifs à la mise en place des pictogrammes grossesse sur le conditionnement de certains médicaments, les réponses soulèvent certains questionnements. En effet, la mise en place de ces pictogrammes a pour but de renforcer la sécurité de la prise médicamenteuse chez la femme enceinte. Pourtant, dans le cadre de pathologies chroniques, certaines femmes enceintes doivent utiliser ces médicaments. Ces pictogrammes peuvent ainsi amener à un arrêt thérapeutique sans avis médical dû à la non-distinction et la mauvaise compréhension de ces différents pictogrammes. Le pharmacien peut aussi se retrouver dans des situations délicates dès lors qu'il délivre un médicament comportant un de ces pictogrammes.

L'équipe officinale doit donc avoir une connaissance précise de la valeur d'alerte de ces pictogrammes. Le pictogramme « grossesse + médicament = danger » ne signifie pas qu'en cas de grossesse, le médicament est contre-indiqué, même si comme l'énoncent le CRAT et l'académie nationale de médecine, l'apposition de pictogramme concerne sans doute trop de médicament, et devrait se faire selon une méthodologie plus stricte. Le pharmacien doit donc être en mesure de pouvoir rassurer les femmes enceintes utilisant ces médicaments puisque son conseil constitue la dernière étape avant la prise du médicament.

Annexes

Annexe 1 – Médicaments et grossesse : les bons réflexe (ANSM)



4 RÈGLES D'OR

POUR UNE BONNE PRISE EN CHARGE DE LA MÈRE ET L'ENFANT À NAÎTRE

1 Préparez votre grossesse : parlez-en à votre médecin

Le début de la grossesse est la période où le risque de malformation est le plus important. À ce stade, la grossesse peut ne pas encore être connue et elle se déroulera dans les meilleures conditions possibles si elle a pu être programmée et préparée.

Anticiper et prévenir votre médecin d'un projet de grossesse permet de revoir chaque traitement en cours, afin d'étudier s'il peut être arrêté, modifié ou remplacé par une solution compatible (médicamenteuse ou non) avec la grossesse à venir⁽¹⁾.

Pensez également à parler des médicaments sans ordonnance et des traitements particuliers pris par votre partenaire.

2 Vous êtes enceinte : pas d'automédication

Demandez conseil à un professionnel de santé avant de prendre tout médicament y compris ceux vendus sans ordonnance, ceux à base de plantes ou encore des produits tels que les huiles essentielles...

3

Vous êtes enceinte : informez les professionnels de santé qui vous suivent

• Si vous prenez déjà un médicament, informez dès que possible votre médecin de votre grossesse. Il évaluera la nécessité de poursuivre ou non votre traitement et vous informera des alternatives possibles, des avantages et des inconvénients connus pour chaque type de prise en charge, qu'elle soit médicamenteuse ou non. Si un traitement est indispensable, votre médecin vous proposera le plus sûr pour vous et pour votre enfant à naître. Si nécessaire, il vous orientera vers des professionnels de santé spécialisés.

• Si vous êtes enceinte, n'oubliez pas de l'indiquer aux professionnels de santé que vous êtes amenée à consulter (médecin, pharmacien, sage-femme, dentiste, ...), ils en tiendront compte dans votre prise en charge.

4

N'arrêtez ou ne modifiez jamais le traitement qui vous a été prescrit, sans avis médical au préalable

La découverte d'une grossesse ne doit en aucun cas vous amener à arrêter votre traitement ou à modifier les doses prescrites, sans avis médical (médecin, pharmacien, sage-femme). Vous risqueriez de perdre les bénéfices de votre traitement et de voir réapparaître des symptômes, ce qui peut être dangereux pour vous et/ou votre enfant à naître.

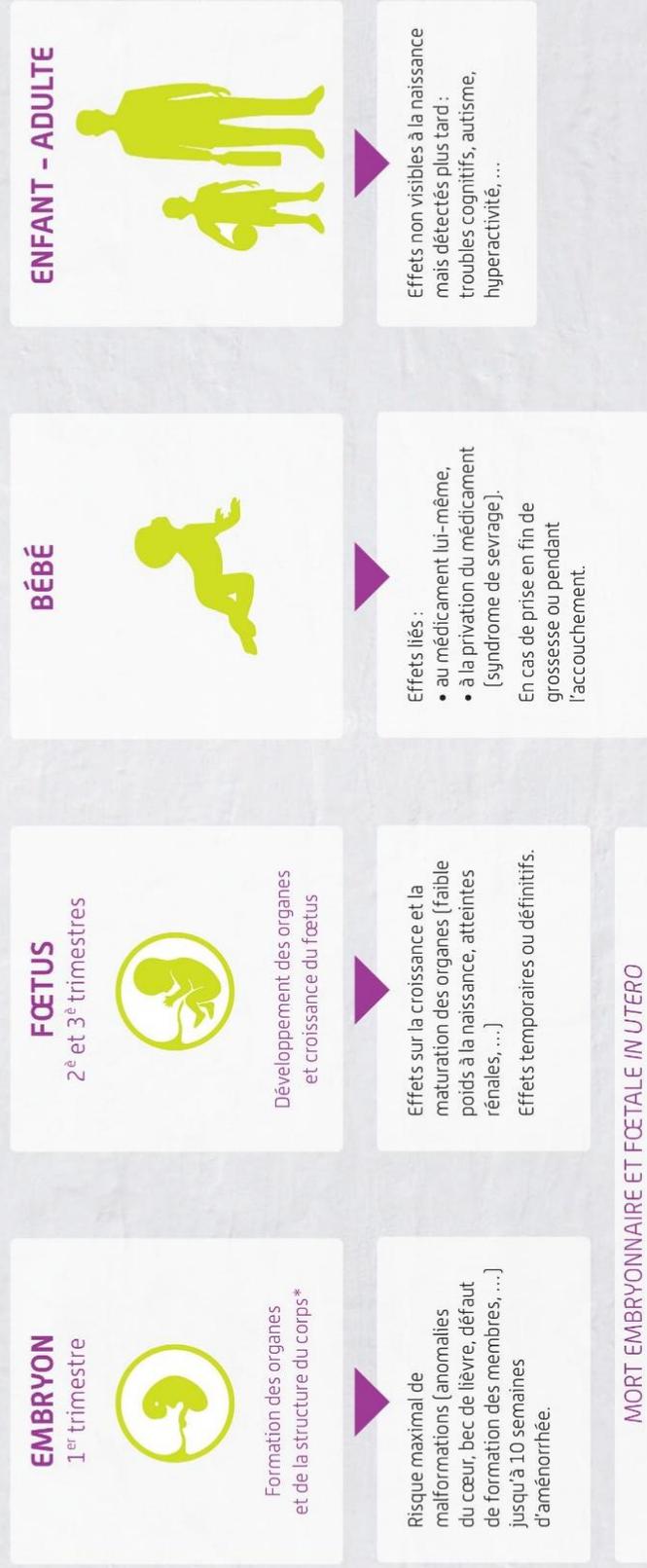
⁽¹⁾ Certains médicaments peuvent persister pendant longtemps dans l'organisme (parfois plusieurs mois). Il faut donc attendre la durée nécessaire à leur élimination avant d'envisager une grossesse. Cela est valable pour les femmes comme pour les hommes.



MÉDICAMENTS & GROSSESSE

QUELS SONT LES RISQUES ?

LES RISQUES POUR VOTRE ENFANT NE SONT PAS LES MÊMES SELON LE MÉDICAMENT ET LA PÉRIODE DE LA GROSSESSE



◆ Pour certains médicaments, des effets peuvent possiblement être observés à la seconde génération.

* La formation du cerveau et du système génital se poursuit tout au long de la grossesse.

◆ Une grossesse se prépare, en particulier si vous prenez des médicaments qui peuvent être dangereux pour votre enfant à naître.

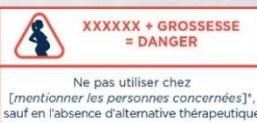
◆ D'une manière générale, les médicaments, y compris ceux vendus sans ordonnance, doivent être évités au cours de la grossesse.

◆ Toutefois, dans certains cas, votre médecin pourra être amené à étudier la nécessité d'un traitement.

LE
SAVIEZ-VOUS
?

Des pictogrammes d'avertissement "Femmes enceintes" figurent sur les boîtes des médicaments qui peuvent présenter des risques s'ils sont pris pendant la grossesse.

Pensez à vérifier la présence ou non du pictogramme et n'hésitez pas à demander conseil à votre pharmacien.



OÙ VOUS RENSEIGNER ?

◆ **Les professionnels de santé, médecins, pharmaciens, sages-femmes, etc.** sont là pour vous aider. N'hésitez pas à leur poser des questions.

◆ **Dans les notices accompagnant les boîtes de médicaments** (rubrique "Grossesse et allaitement") ou sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

◆ **Sur le site internet de l'ANSM** : www.ansm.sante.fr, rubrique "Médicaments et grossesse".

◆ **Sur le site internet du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT)** : www.lecrat.fr

◆ **Auprès du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV)** de votre région, qui pourra vous apporter des avis d'experts, personnalisés, en fonction de votre maladie et de votre médicament. Les coordonnées sont accessibles sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr, rubrique "déclarer un effet indésirable".

◆ **Auprès d'associations de patients.**

VOUS AUSSI...

VOUS POUVEZ DÉCLARER LES EFFETS INDÉSIRABLES QUE VOUS RENCONTREZ

◆ Déclarer, c'est contribuer à une meilleure connaissance des médicaments utilisés, notamment chez la femme enceinte. Rendez-vous sur www.signalement-sante.gouv.fr

Dialogues. 1803-048

Ce document a été élaboré en collaboration avec des associations de patients, le Collège de la Médecine Générale et le Groupe de travail "reproduction, grossesse et allaitement" de l'ANSM.

ansm.sante.fr

 @ansm

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Annexe 2 – Enquête : Prise en charge de la femme enceinte à l’officine

ENQUETE – Prise en charge de la femme enceinte à l’officine

1. Vous êtes :

Pharmacien	
Préparateur	
Etudiant en pharmacie	
Apprenti(e) préparateur(trice)	

2. En moyenne, combien de femmes enceintes voyez-vous par mois ?

1-10	
10-20	
Plus de 20	

3. Concernant la demande de conseil en général, estimez-vous que les femmes enceintes

Demandent plus de conseils que les autres patients	
Demandent autant de conseils que les autres patients	
Demandent moins de conseils que les autres patients	

4. Sur une échelle de 1 à 10, comment noteriez-vous votre degré d’aisance face aux demandes de conseils des femmes enceintes (automédication, prescription, pathologies, règles hygiéno-diététiques ...)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5. Utilisez-vous des bases de données afin d’améliorer la prise en charge de la femme enceinte à l’officine ?

Oui	
Non	

Si oui, quelles bases de données utilisez-vous ?

Vidal	
CRAT (centre référence sur les agents tératogènes)	
Recommandations HAS (Haute autorité de santé)	
Appel au centre de pharmacovigilance	
Autre :	

6. Concernant l’automédication, quelles sont les pathologies les plus souvent rencontrées chez la femme enceinte ?

Douleurs	
Stress/Insomnie	
Troubles veineux	
Troubles digestifs (nausées, constipation, reflux gastro-oesophagien ...)	
Autre :	

7. Concernant l'automédication, avez-vous des fiches synthèses de conseils pour vous aider à la dispensation de médicaments ?

Oui	<input type="checkbox"/>
Non	<input type="checkbox"/>

Si non, trouveriez-vous cela utile ?

Oui	<input type="checkbox"/>
Non	<input type="checkbox"/>

8. Depuis Octobre 2017, les pictogrammes grossesses sont apparus et devraient concerner à terme 60% des spécialités. Estimez vous cette mise en place utile ?

Oui	<input type="checkbox"/>
Non	<input type="checkbox"/>
Indécis	<input type="checkbox"/>

Si oui, utile pour qui ?

Pour les femmes enceintes	<input type="checkbox"/>
Pour les professionnels de santé (confort de prise de décision)	<input type="checkbox"/>
Pour les deux	<input type="checkbox"/>

Si non, pourquoi ?

Trop de médicaments sont concernés par cette mesure	<input type="checkbox"/>
Cela peut être une source d'inquiétude parfois infondée pour les femmes enceintes	<input type="checkbox"/>
Autre :	<input type="checkbox"/>

9. Avez-vous déjà délivré un/ou plusieurs médicament(s) issu(s) d'une prescription comportant un pictogramme grossesse à une femme enceinte ?

Oui	<input type="checkbox"/>
Non	<input type="checkbox"/>

Si oui, cela vous a-t-il fait douter de la validation de dispensation du médicament ?

Oui	<input type="checkbox"/>
Non	<input type="checkbox"/>

10. Avez-vous déjà conseillé un médicament comportant un pictogramme grossesse à une femme enceinte ?

Oui	<input type="checkbox"/>
Non	<input type="checkbox"/>

Si oui, cela a-t-il engendré un doute/ une inquiétude chez la femme enceinte ?

Oui	<input type="checkbox"/>
Non	<input type="checkbox"/>



D'une manière générale, l'utilisation des médicaments doit être évitée au cours de la grossesse.

Cependant, une affection aiguë ou chronique peut amener le professionnel de santé à considérer la nécessité d'un traitement médicamenteux chez une femme enceinte. Aussi, quand un traitement s'avère nécessaire, c'est au prescripteur d'en évaluer le rapport bénéfice/risque pour la mère et l'enfant à naître.



Médicaments au cours de la grossesse : les effets possibles à prendre en compte

Selon la période d'exposition au cours de la grossesse, certains médicaments sont susceptibles de provoquer des effets sur le développement embryo-fœtal ou sur l'enfant à naître. On distingue ainsi :

→ Les effets malformatifs

Survenue de malformations lors du développement intra-utérin :

- La période où le risque est maximal correspond au *premier trimestre* de la grossesse (en particulier pendant l'organogénèse, soit jusqu'à 10 semaines d'aménorrhées (SA)). A noter que l'organogénèse cérébrale et génitale se poursuit durant toute la grossesse.
- Dans la population générale et indépendamment d'une exposition médicamenteuse, la **fréquence globale de malformations congénitales majeures est de l'ordre de 2-3 %**.

→ Les effets fœtotoxiques

Effets sur la croissance fœtale, la maturation histologique ou la fonction des organes en place. La période pendant laquelle le risque est maximal va du début du *deuxième trimestre* à la fin de la grossesse.

→ Les effets néonataux

Effets chez le nouveau-né liés, le plus souvent, à des expositions survenues en fin de grossesse ou pendant l'accouchement.

→ Les effets à distance

Effets délétères diagnostiqués chez l'enfant, à distance de la naissance (ex : troubles cognitifs, troubles du comportement, troubles survenant à la 2^{de} génération, etc.). Le plus souvent, aucune période à risque pendant la grossesse n'a été identifiée, le risque concerne donc toutes les périodes d'exposition au cours de la grossesse.



Résumé des caractéristiques du produit (RCP) : le document de référence

La rubrique grossesse du RCP (rubrique 4.6) est généralement constituée des éléments suivants :

→ Les données animales

Effets observés au cours des études réalisées chez l'animal.

→ Les données cliniques

Résumé des données disponibles chez l'Homme, avec le cas échéant description des effets observés ou attendus (effet malformatif, fœtotoxique, néonatal, à distance).

→ Les 6 niveaux de conduite à tenir

Qui résultent de l'appréciation et la combinaison de ces données.



Les 6 niveaux de conduite à tenir : comment les comprendre ?

Derrière chaque phrase du RCP, une signification précise...

NIVEAUX DE CONDUITE À TENIR	SIGNIFICATION EN TERMES DE RISQUE
<p>1 Ne doit jamais être utilisé au cours de la grossesse.</p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.</p>	<p>→ Effet tératogène et fœtotoxique démontré dans les données cliniques, quelles que soient les données obtenues chez l'animal.</p>
<p>2 Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable.</p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.</p>	<p>→ Effet tératogène ou fœtotoxique supposé ou suspecté selon les données cliniques, quelles que soient les données obtenues chez l'animal.</p>
<p>3 Déconseillé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.</p>	<p>→ Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au 1^{er} trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques + effet malformatif ou données insuffisantes dans les études réalisées chez l'animal.</p>
<p>4 À éviter au cours de la grossesse par mesure de précaution.</p>	<p>→</p> <ul style="list-style-type: none"> Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques + absence d'effet malformatif dans les études réalisées chez l'animal. Entre 300 et 1 000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques + effet malformatif ou données insuffisantes dans les études réalisées chez l'animal.
<p>5 Utilisation envisageable au cours de la grossesse, si nécessaire.</p>	<p>→ Entre 300 et 1 000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques + absence d'effet malformatif dans les études réalisées chez l'animal.</p>
<p>6 Utilisation possible au cours de la grossesse, si nécessaire.</p>	<p>→ Plus de 1 000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation, quelles que soient les données chez l'animal.</p>

(adapté de "Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling", European Medicines Agency (EMA/CHMP/203927/2005))

La démarche générale résumée dans le tableau ci-dessus peut faire l'objet d'exceptions, tenant compte d'autres paramètres (ex : pharmacocinétique, passage placentaire, existence d'alternatives, efficacité, etc.).

À RETENIR

- ◆ **Garder à l'esprit que toute femme en âge de procréer est potentiellement enceinte ou pourra l'être.**
En effet, la période où le risque de malformation est maximal correspond souvent à une période où la femme et le médecin ignorent encore la grossesse.
- ◆ **Informez sur la nécessité d'anticiper/planifier un projet de grossesse** (d'autant plus dans le cas d'une pathologie chronique) avec la programmation d'une consultation préconceptionnelle, la mise en place d'une contraception adaptée (etc.), en pluridisciplinarité si nécessaire.
- ◆ En prévision d'une grossesse / en cas de grossesse :
 - > **(ré)évaluer attentivement l'intérêt d'un traitement médicamenteux** tout en maintenant l'équilibre clinique de la patiente, en pluridisciplinarité si nécessaire ;
 - > **informer la patiente sur les risques potentiels et la nécessité de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé** avant de prendre tout médicament (penser à évoquer l'automédication et les médicaments sans ordonnance).
- ◆ Ne pas hésiter à **se renseigner auprès des autres professionnels de santé concernés** (spécialistes de la pathologie, de la grossesse, des risques en cas d'exposition au cours de la grossesse, etc.) ou auprès de sites ou d'ouvrages dédiés (cf. *où vous renseigner*).

OÙ VOUS RENSEIGNER ?

- ◆ Après du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez : les coordonnées des CRPV sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique « déclarer un effet indésirable »).
- ◆ Après du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) ou sur son site internet : www.lecrat.fr

Les CRPV et le CRAT pourront vous apporter des avis d'experts, personnalisés, sur les risques médicamenteux encourus par une femme et son bébé. N'hésitez pas à les contacter.

- ◆ Dans des ouvrages dédiés, comme par exemple :
 - > Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque. Jonville-Béra AP, Vial T. 2012. Editions Elsevier Masson.
 - > Drugs during pregnancy and lactation - Treatment Options and Risk Assessment, 3rd edition. Schaefer C, Peters PWJ, Miller RK. 2014. Academic Press.
 - > A reference guide to fetal and neonatal risk. Drugs in pregnancy and lactation, 11th edition. Briggs GG, Freeman RK. 2017 Wolters Kluwer Health.
 - > Grossesse et allaitement, Guide thérapeutique, 2e édition. Ferreira E, Martin B, Morin C. 2013. CHU Sainte Justine, Université de Montréal.

DÉCLARER LES EFFETS INDÉSIRABLES, C'EST CONTRIBUER À UNE MEILLEURE CONNAISSANCE DES MÉDICAMENTS UTILISÉS CHEZ LA FEMME ENCEINTE.

Le signalement des cas de patientes enceintes exposées aux médicaments, qu'il y ait ou non effet indésirable, dès le diagnostic de la grossesse, permet d'améliorer l'évaluation du risque des médicaments au cours de la grossesse.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable (dans le cas de la grossesse : toute malformation, effet fœtotoxique, effet néonatal ou effet à long terme) suspecté d'être dû à un médicament au CRPV dont vous dépendez.

Ce document a été élaboré avec le Collège de la Médecine Générale et le Groupe de travail « reproduction, grossesse et allaitement » de l'ANSM.

ansm.sante.fr
@ansm

Bibliographie

1. Franceinfogouv. Questions réponses pictogramme « pas d'alcool pendant la grossesse » [Internet]. 2007 [cité 21 févr 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/questions_reponses-2.pdf
2. Panchaud A, Weisskopf E, Winterfeld U, Baud D, Guidi M, Eap CB, et al. Médicaments et grossesse : modifications pharmacocinétiques et place du suivi thérapeutique pharmacologique. *Thérapie*. mai 2014;69(3):223-34.
3. Anger GJ, Piquette-Miller M. Pharmacokinetics in Pregnancy. In: *Reproductive and Developmental Toxicology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 10 nov 2018]. p. 39-49. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128042397000032>
4. Domenico Arduini, Francesco Giacomello. Tératologie et utilisation des médicaments au cours de la grossesse. *Encycl Méd Chir (éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris)*; 2002. p8 p. (5-020-A-70).
5. P.F CECCALDI D. LUTON. Grossesse et médicaments. In: *Pathologies maternelles et grossesse*. Masson. 2014. p. chapitre 19.
6. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol*. nov 2015;39(7):512-9.
7. Développement embryonnaire humain. In: *Embryologie et Histologie Humaines* [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 28 août 2018]. p. 1-18. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294737794000019>
8. Evain-Brion D, Berveiller P, Gil S. Le passage transplacentaire des médicaments. *Thérapie*. janv 2014;69(1):3-11.
9. Elisabeth Elefant, Catherine Vauzelle, Marie-Pierre Cournot, Delphine Beghin. Médicaments et grossesse. sept 2010;16(3):223-30.
10. Tsatsaris V, Malassiné A, Fournier T, Handschuh K, Schaaps J-P, Foidart J-M, et al. Placenta humain. *EMC - Obstétrique*. janv 2006;1(1):1-22.
11. Lansac J, Magnin G, Sentilhes L, Soutoul J-H, Péron A. *Obstétrique pour le praticien*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2013.
12. Al-Enazy S, Ali S, Albekairi N, El-Tawil M, Rytting E. Placental control of drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. juill 2017;116:63-72.
13. Jansson T. Placental Transfer. In: *Encyclopedia of Reproduction* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 10 nov 2018]. p. 530-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128012383646822>
14. Lepercq J, Boileau P. Physiologie de la croissance fœtale. *EMC - Obstétrique*. janv 2006;1(1):1-7.

15. Bellet F, Joannet B, Marsille F, Mounier G, Guy C, Beyens M-N. Médicaments et grossesse : ce que doit savoir le pharmacien d'officine. *Actual Pharm.* oct 2013;52(529):18-25.
16. Serreau R. Tératologie et utilisation des médicaments au cours de la grossesse. *EMC - Obstétrique.* janv 2011;6(2):1-9.
17. Evelyne Jacqz-Aigrain, Raphaël Serreau. Pharmacologie foetomaternelle : risques des médicaments en cours de grossesse, traitements médicamenteux du fœtus. *Pédiatrie-Maladies infectieuses.* 2002;7.
18. Encha-Razavi F, Escudier E. Embryologie. *EMC - Obstétrique.* janv 2010;5(3):1-30.
19. Blin A, Pillon F. Médicaments et grossesse, application à l'exercice officinal. *Actual Pharm.* déc 2017;56(571):33-7.
20. Bouldouyre-Magnier A-M. Médicaments au cours de la grossesse. *EMC - Traité Médecine AKOS.* janv 2007;2(1):1-5.
21. CRAT. Médicaments et grossesse - les grandes lignes du raisonnement [Internet]. 2017 [cité 10 nov 2018]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=24
22. Manus J-M. Attention, ce médicament est tératogène ! *Rev Francoph Lab.* juin 2016;2016(483):81.
23. Doray B. Surveillance des grossesses exposées aux médicaments en France : les registres de malformations congénitales. *Thérapie.* janv 2014;69(1):47-51.
24. Wilson RD, Wilson RD, Allen VM, Blight C, Gagnon A, Johnson J-A, et al. Principes de tératologie humaine : Exposition aux médicaments aux produits chimiques et aux agents infectieux. *J Obstet Gynaecol Can.* nov 2007;29(11):918-26.
25. van Gelder MMHJ, van Rooij IALM, de Jong-van den Berg LTW, Roeleveld N. Teratogenic Mechanisms Associated with Prenatal Medication Exposure. *Thérapie.* janv 2014;69(1):13-24.
26. Guittin P. Données précliniques pour la prédiction du risque fœtal. *Arch Pédiatrie.* mai 2000;7:401s-3s.
27. Persaud TVN, Moore KL. Causes and Prenatal Diagnosis of Congenital Abnormalities. *JOGN Nurs.* juill 1974;3(4):50-5.
28. ANSM. Dossier : médicaments et grossesse [Internet]. [cité 10 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/(offset)/1)
29. ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament. Médicaments et grossesse - Les 6 niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse [Internet]. [cité 11 févr 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/(offset)/1)

30. CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Les médicaments dangereux pendant la grossesse [Internet]. 2019 [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=742
31. CRAT. Les médicaments dangereux pendant la grossesse [Internet]. 2018 [cité 10 nov 2018]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=742
32. Lefrère J-J, Berche P. Les bébés du thalidomide. *Presse Médicale*. mars 2011;40(3):301-8.
33. Ghoreishi K. Thalidomide. In: *Encyclopedia of Toxicology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 9 nov 2018]. p. 523-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123864543007910>
34. Vargesson N. Thalidomide. In: *Reproductive and Developmental Toxicology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 8 nov 2018]. p. 467-79. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128042397000263>
35. Rowe T. Médicaments pendant la grossesse. *J Obstet Gynaecol Can*. juin 2015;37(6):491-2.
36. Toutilou Y. Pharmacologie: diplôme d'état d'infirmière, professionnels - Chapitre 10 Risques des Médicaments Pendant la Grossesse et la Lactation. Vol. chapitre 10. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2007.
37. Masson M, Huberfeld G, Richa S, Henry C, Gaillard R. Précaution et vigilance : à propos du valproate et de la grossesse. *L'Encéphale*. oct 2016;42(5):391-4.
38. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: How much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol*. juill 2009;28(1):1-10.
39. Mutlu-Albayrak H, Bulut C, Çaksen H. Fetal Valproate Syndrome. *Pediatr Neonatol*. avr 2017;58(2):158-64.
40. Mawhinney E, Campbell J, Craig J, Russell A, Smithson W, Parsons L, et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure*. avr 2012;21(3):215-8.
41. Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clin Biochem*. oct 2013;46(15):1323-38.
42. Directeur général de la Santé, Pr Benoît Vallet. CONFERENCE DE PRESSE Spécialités pharmaceutiques contenant du Valproate de sodium Plan d'actions DGS – ANSM. 2016.
43. Buxeraud J. Le valproate dans la tempête. *Actual Pharm*. nov 2016;55(560):1.
44. ANSM. Lettre au professionnels de santé - Valproate et dérivés : risques d'issues anormales de grossesse [Internet]. 2014 [cité 10 nov 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>

45. Directeur général de l'ANSM. Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse. 2015.
46. M. J-M. Spécialités à base d'acide valproïque : séquelles tératogènes indemnisées. Rev Francoph Lab. nov 2016;2016(486):14.
47. Jacqz-Aigrain E, Lamarque V, Autret-Leca E, Becquemont L, Boutroy M-J, Carlier P, et al. Méthodes de surveillance et de gestion des risques des médicaments pour la future mère, l'embryon, le fœtus et le nouveau-né. Thérapie. juill 2006;61(4):287-95.
48. ANSM. Questions/Réponses A l'attention des titulaires d'AMM, concernant l'apposition du "pictogramme femmes enceintes » [Internet]. 2018 [cité 10 nov 2018]. Disponible sur: www.ansm.sante.fr
49. Marisol Touraine. Décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits. [Internet]. avr 14, 2017. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/4/14/AFSP1704383D/jo/texte>
50. Marisol Touraine. Arrêtés du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits. [Internet]. mai 5, 2017. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/5/5/AFSP1713086A/jo/texte>
51. Marisol Touraine. Arrêté du 9 août 2017 modifiant l'arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits. [Internet]. SSAP1723206A août 9, 2017. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/8/9/SSAP1723206A/jo/texte>
52. Demailly R, Escolano S, Tubert-Bitter P, Cottenet J, Quantin C, Ahmed I. État des lieux de la consommation médicamenteuse en France chez la femme enceinte entre 2011 et 2013 à partir de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB). Rev D'Épidémiologie Santé Publique. mars 2016;64:S9-10.
53. Dr P. Maison - ANSM. Compte rendu de séance - Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement GT19201705. 2018.
54. Pascale Tubert-Bitter, Pascale Tubert-Bitter- Directrice de recherche Inserm. Surconsommation médicamenteuse des femmes enceintes en France [Internet]. 2017 [cité 12 déc 2018]. Disponible sur: https://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2017/11/2017_11_02_Br_ConsoMedicamGrossesse.pdf
55. C. Damase-Michel , M. Lapeyre-Mestre, C. Moly, A. Fournié, J.-L. Montastruc. Consommation de médicaments pendant la grossesse : enquête auprès de 250 femmes en consultation dans un Centre Hospitalier Universitaire. Masson; 2000.
56. Hurault-Delarue C, Lacroix I, Vidal S, Montastruc J-L, Damase-Michel C. Médicaments et grossesse : étude dans la base de données EFEMERIS 2004–2008. Gynécologie Obstétrique Fertil. oct 2011;39(10):554-8.

57. Courrier D, Villier C, Jourdan S, Hoffmann P. Automédication et grossesse : enquête auprès de 740 femmes enceintes dans le réseau périnatal Alpes-Isère. *Rev Sage-Femme*. sept 2015;14(4):131-41.
58. Mikou S, Buire A-C, Trenque T. Automédication chez la femme enceinte. *Thérapie*. nov 2008;63(6):415-8.
59. Montastruc J-L, Bondon-Guitton E, Abadie D, Lacroix I, Berreni A, Pugnet G, et al. Pharmacovigilance : risques et effets indésirables de l'automédication. *Thérapie*. avr 2016;71(2):249-55.
60. Baumelou A, Lauraire S, Tachot S, Flachaire M. Automédication. *EMC - Traité Médecine AKOS*. janv 2006;1(4):1-5.
61. Cespharm - Conseil national de l'Ordre des pharmaciens. Rôle du pharmacien [Internet]. 2018 oct [cité 14 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>
62. Damase-Michel C. Traiter une femme enceinte : un choix raisonné. *Actual Pharm*. nov 2015;54(550):15.
63. Ollier C. *Le conseil en phytothérapie*. 2011.
64. Couic-Marinier F. Les huiles essentielles en pratique, administration et précautions d'emploi. *Actual Pharm*. nov 2018;57(580):26-9.
65. Faucon M. Utilisation des huiles essentielles et des huiles végétales naturelles "autour de la naissance". *Vocat Sage-Femme*. juill 2015;14(115):35-8.
66. Guérin A, Rieutord A, Cuhe L, Lupattelli A, Nordeng H. Médicaments et grossesse : une enquête menée auprès de 374 femmes en France. *Thérapie*. déc 2016;71(6):613-23.
67. Rocher C. *Homéopathie: la femme enceinte*. Paris: Marabout-[Hachette Livre; 2003.
68. Besnard-Charvet C, Rocher C. Homéopathie : mode d'emploi. In: *Homéopathie en gynécologie* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 28 janv 2019]. p. 3-26. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294739996000014>
69. Naves O, Deysson M, Buxeraud J. Le RCP, reflet de l'approche en matière de sécurité du médicament. *Actual Pharm*. févr 2016;55(553):27-31.
70. Elefant E, Vauzelle C, Beghin D. Le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) : une structure pionnière. *Thérapie*. janv 2014;69(1):39-45.
71. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. L'équipe du CRAT [Internet]. 2018 [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: https://lecrat.fr/crat.php?id_article=35
72. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Le CRAT [Internet]. 2018 [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: https://lecrat.fr/crat.php?id_article=34

73. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Statut et Missions du CRAT [Internet]. 2018 [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: https://lecrat.fr/crat.php?id_article=37
74. Blanchot-Isola C. Le Crat, Centre de référence sur les agents tératogènes, www.lecrat.org. Rev Sage-Femme. déc 2008;7(6):326-9.
75. European Network of Teratology Information Services (ENTIS). European Network of Teratology Information Services (ENTIS) [Internet]. [cité 5 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.entis-org.eu/about>
76. Géniaux H, Laroche M-L. La pharmacovigilance, fonctionnement et missions. Actual Pharm. déc 2017;56(571):20-3.
77. Vial T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. Thérapie. avr 2016;71(2):135-42.
78. ANSM. Centres régionaux de pharmacovigilance [Internet]. 2018 [cité 5 déc 2018]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4](https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4)
79. GPR. GPR - Le bon usage du médicament [Internet]. <http://sitegpr.com/fr/>. [cité 6 déc 2018]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/>
80. CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Pictogrammes « Grossesse » sur les conditionnements extérieurs des médicaments. [Internet]. 2018 [cité 6 déc 2018]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1034
81. Ministère des Solidarités et de la Santé. Questions-réponses sur le pictogramme « femmes enceintes » [Internet]. [cité 11 déc 2018]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/questions-reponses-sur-le-pictogramme-femmes-enceintes/>
82. Élisabeth ELEFANT, Laurent MANDELBROT. Pictogrammes « Grossesse » sur les conditionnements de médicaments : une intention louable, des conséquences incertaines. COMMUNIQUÉ Académie Nationale de médecine; 2018.
83. Société de pneumologie de langue française. Médicaments de l'asthme et pictogramme femme enceinte [Internet]. [cité 11 déc 2018]. Disponible sur: <http://splf.fr/pictogrammes-grossesse/>
84. Société francophone de tabacologie. Communiqué de presse. 2018.
85. Jonville-Bera AP. Le pictogramme « médicament et grossesse » : de bonnes intentions mais des difficultés en perspective. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. mai 2018;46(5):455-7.
86. Lamassiaude-Peyramaure S. Troubles de la grossesse : l'homéopathie en toute sécurité. Actual Pharm. févr 2010;49(493):37-40.

87. Battu C. Troubles digestifs et grossesse. Actual Pharm. nov 2015;54(550):19-22.
88. CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Antiémétiques - Grossesse et allaitement [Internet]. 2018 [cité 28 janv 2019]. Disponible sur: http://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=16
89. Thoulon J-M. Petits maux de la grossesse. EMC - Obstétrique. janv 2011;6(1):1-9.
90. CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Reflux gastro-oesophagien - Grossesse et allaitement [Internet]. 2018 [cité 28 janv 2019]. Disponible sur: http://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=16
91. CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Laxatifs - Grossesse et allaitement [Internet]. 2018 [cité 28 janv 2019]. Disponible sur: http://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=16
92. CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Veinotoniques - Grossesse et allaitement [Internet]. 2017 [cité 28 janv 2019]. Disponible sur: http://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=16
93. Battu C. Accompagnement d'une femme enceinte présentant des troubles circulatoires. Actual Pharm. nov 2015;54(550):23-6.
94. CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Antihémorroïdaires et grossesse [Internet]. 2017 [cité 28 janv 2019]. Disponible sur: http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=861
95. CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Antalgiques - Grossesse [Internet]. 2018 [cité 28 janv 2019]. Disponible sur: http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=18
96. Battu C. Quels antalgiques pour soulager les lombalgies au cours de la grossesse ? Actual Pharm. nov 2015;54(550):16-8.
97. Pellerin P, Elefant E. Un rôle difficile pour le pharmacien d'officine, le conseil en matière de médicament et grossesse. Ann Pharm Fr. 1 juill 2004;62(4):253-9.
98. HAS (Haute autorité de santé). Comment mieux informer les femmes enceintes? [Internet]. 2005 [cité 20 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/femmes_enceintes_recos.pdf
99. Evidal. Monographie Titanoréine(r) crème - rubrique grossesse, allaitement [Internet]. [cité 21 févr 2019]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/titanoreine_creme-16487.html



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DELPINQUE Alice INE : 0903028652H

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 14 06 2019 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Delphine

Avis du directeur de thèse

Nom : DINE Prénom : Thierry

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable : _____

Date : 30/4/19
Signature: *[Signature]*

Avis du président du jury

Nom : GRESSIER Prénom : Bernard

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable : _____

Date : 30/04/2019
Signature: _____

PROFESSOR B. GRESSIER
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable


Le Doyen
B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : DELPLANQUE

Prénom : Alice

Titre de la thèse : Rôle du pharmacien d'officine dans le conseil et la prise en charge des petits maux de la grossesse – Enquête auprès de pharmacies.

Mots-clés : Grossesse, médicament, tératogène, pictogramme, pharmacien, enquête

Résumé :

La grossesse est à l'origine de changements physiologiques modifiant la pharmacocinétique de certains médicaments. Afin de prévenir les éventuels effets toxiques chez le fœtus, la réglementation impose avant toute commercialisation de médicament, des études pré-cliniques et cliniques permettant de démontrer un potentiel effet toxique pour le fœtus lors de la prise médicamenteuse. Plus récemment, l'apposition de pictogramme grossesse a pour but de renforcer la prévention des risques liés à la prise médicamenteuse durant la grossesse.

L'équipe officinale doit optimiser la prise en charge de la femme enceinte à l'officine. Pour cela, des bases de données comme le CRAT, le Vidal, le GPR, les recommandations de la HAS et la mise en place des CRPV permettant un conseil adapté à la grossesse. L'élaboration de fiches synthèses permet également d'optimiser cette prise en charge, dans le cadre des petits maux de la grossesse.

L'enquête réalisée auprès des membres de l'officine permet de montrer un niveau d'aisance face aux demandes des femmes enceintes relativement bas, la non-existence de fiches conseils dans la majorité des cas, et un avis relatif à l'apposition des pictogrammes mitigé. En cause, un trop grand nombre de spécialités concernés ? une mauvaise compréhension des pictogrammes ? Le pharmacien se doit néanmoins de compléter ses connaissances afin d'assurer et d'optimiser la prise médicamenteuse chez la femme enceinte.

Membres du jury :

Président : Gressier, Bernard, Praticien hospitalier, Faculté de Pharmacie, Lille

Assesseur : Dine, Thierry, Praticien hospitalier, Faculté de Pharmacie, Lille

Membre extérieur : Ulrich Bernard, Pharmacien d'officine, La Madeleine