

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 5 mai 2026**

**Par Amandine Lorimier**

---

**LES ERREURS MÉDICAMENTEUSES ET LES ACCIDENTS**  
**THÉRAPEUTIQUES CHEZ LA FEMME ENCEINTE : RÔLE DU**  
**PHARMACIEN D'OFFICINE ET ÉTUDE DE CAS PRIS EN CHARGE**  
**AU CENTRE ANTIPOISON DE LILLE**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Professeur **Guillaume Garçon**,  
Professeur des Universités, UFR3S Pharmacie, Lille

**Membre assesseur :**

Docteur **Carrié Hélène**,  
Maître de Conférences des Universités, UFR3S Pharmacie, Lille

**Membre extérieur :**

Docteur **Vandevelde Stéphanie**, Pharmacien d'officine

**Directrice de thèse :**

Docteur **Anne Garat**,  
Maître de Conférences des Universités, UFR 3S Pharmacie, Lille  
Praticien Hospitalier, CHU, Lille



## Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources Humaine  
Directrice Générale des Services  
FABRE

Régis BORDET  
Bertrand DÉCAUDIN  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Jean-Philippe TRICOIT  
Anne-Valérie CHIRIS-

## UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Emmanuelle LIPKA  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Victor HELENA

## Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable de l'Administration et du Pilotage  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)**

| <b>Civ.</b> | <b>Nom</b>   | <b>Prénom</b> | <b>Service d'enseignement</b>                          | <b>Section CNU</b> |
|-------------|--------------|---------------|--|--------------------|
| Mme         | ALLORGE      | Delphine      | Toxicologie et Santé publique                          | 81                 |
| M.          | BROUSSEAU    | Thierry       | Biochimie  | 82                 |
| M.          | DÉCAUDIN     | Bertrand      | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81                 |
| M.          | DINE         | Thierry       | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81                 |
| Mme         | DUPONT-PRADO | Annabelle     | Hématologie  | 82                 |
| Mme         | GOFFARD      | Anne          | Bactériologie - Virologie                              | 82                 |
| M.          | GRESSIER     | Bernard       | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81                 |
| M.          | ODOU         | Pascal        | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80                 |
| Mme         | POULAIN      | Stéphanie     | Hématologie  | 82                 |
| M.          | SIMON        | Nicolas       | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81                 |
| M.          | STAELS       | Bart          | Biologie cellulaire                                    | 82                 |

**Professeurs des Universités (PU)**

| <b>Civ.</b> | <b>Nom</b>  | <b>Prénom</b> | <b>Service d'enseignement</b>                          | <b>Section CNU</b> |
|-------------|-------------|---------------|--|--------------------|
| M.          | ALIOUAT     | El Moukhtar   | Parasitologie - Biologie animale                       | 87                 |
| Mme         | ALIOUAT     | Cécile-Marie  | Parasitologie - Biologie animale                       | 87                 |
| Mme         | AZAROUAL    | Nathalie      | Biophysique - RMN                                      | 85                 |
| M.          | BERLARBI    | Karim         | Physiologie  | 86                 |
| M.          | BERTIN      | Benjamin      | Immunologie  | 87                 |
| M.          | BLANCHEMAIN | Nicolas       | Pharmacotechnie industrielle                           | 85                 |
| M.          | CARNOY      | Christophe    | Immunologie  | 87                 |
| M.          | CAZIN       | Jean-Louis    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86                 |

|     |               |                 |   |    |
|-----|---------------|-----------------|---|----|
| M.  | CUNY          | Damien          | Sciences végétales et fongiques                       | 87 |
| Mme | DELBAERE      | Stéphanie       | Biophysique - RMN                                     | 85 |
| Mme | DEPREZ        | Rebecca         | Chimie thérapeutique                                  | 86 |
| M.  | DEPREZ        | Benoît          | Chimie bio inorganique                                | 85 |
| Mme | DUMONT        | Julie           | Biologie cellulaire                                   | 87 |
| M.  | ELATI         | Mohamed         | Biomathématiques                                      | 27 |
| M.  | FOLIGNÉ       | Benoît          | Bactériologie - Virologie                             | 87 |
| Mme | FOULON        | Catherine       | Chimie analytique                                     | 85 |
| M.  | GARÇON        | Guillaume       | Toxicologie et Santé publique                         | 86 |
| M.  | GOOSSENS      | Jean-François   | Chimie analytique                                     | 85 |
| M.  | HENNEBELLE    | Thierry         | Pharmacognosie  | 86 |
| M.  | LEBEGUE       | Nicolas         | Chimie thérapeutique                                  | 86 |
| M.  | LEMDANI       | Mohamed         | Biomathématiques                                      | 26 |
| Mme | LESTAVEL      | Sophie          | Biologie cellulaire                                   | 87 |
| Mme | LESTRELIN     | Réjane          | Biologie cellulaire                                   | 87 |
| Mme | LIPKA         | Emmanuelle      | Chimie analytique                                     | 85 |
| Mme | MELNYK        | Patricia        | Chimie physique                                       | 85 |
| M.  | MILLET        | Régis           | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol | 86 |
| M.  | MOREAU        | Pierre-Arthur   | Sciences végétales et fongiques                       | 87 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne            | Biochimie   | 87 |
| Mme | PERROY        | Anne-Catherine  | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| Mme | RIVIÈRE       | Céline          | Pharmacognosie  | 86 |
| Mme | ROMOND        | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie                             | 87 |
| Mme | SAHPAZ        | Sevser          | Pharmacognosie  | 86 |
| M.  | SERGHERAERT   | Éric            | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| M.  | SIEPMANN      | Juergen         | Pharmacotechnie industrielle                          | 85 |

|     |          |          |                              |    |
|-----|----------|----------|------------------------------|----|
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M.  | WILLAND  | Nicolas  | Chimie organique             | 86 |

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

| Civ. | Nom      | Prénom          | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|----------|-----------------|--|-------------|
| Mme  | CUVELIER | Élodie          | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| Mme  | DANEL    | Cécile          | Chimie analytique                                      | 85          |
| Mme  | DEMARET  | Julie           | Immunologie  | 82          |
| Mme  | GARAT    | Anne            | Toxicologie et Santé publique                          | 81          |
| Mme  | GENAY    | Stéphanie       | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81          |
| Mme  | GILLIOT  | Sixtine         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80          |
| M.   | GRZYCH   | Guillaume       | Biochimie  | 82          |
| Mme  | HENRY    | Héloïse         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80          |
| M.   | LANNOY   | Damien          | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80          |
| Mme  | MASSE    | Morgane         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81          |
| Mme  | ODOU     | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie                              | 82          |

#### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

| Civ. | Nom             | Prénom     | Service d'enseignement        | Section CNU |
|------|-----------------|------------|-------------------------------|-------------|
| M.   | ANTHÉRIEU       | Sébastien  | Toxicologie et Santé publique | 86          |
| M.   | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo   | Biologie cellulaire           | 87          |
| M.   | BERTHET         | Jérôme     | Biophysique - RMN             | 85          |
| M.   | BEDART          | Corentin   | ICPAL                         | 86          |
| M.   | BOCHU           | Christophe | Biophysique - RMN             | 85          |
| M.   | BORDAGE         | Simon      | Pharmacognosie                | 86          |
| M.   | BOSC            | Damien     | Chimie thérapeutique          | 86          |

|     |                    |                 |  |    |
|-----|--------------------|-----------------|--|----|
| Mme | BOU KARROUM        | Nour            | Chimie bioinorganique                                  |    |
| M.  | BRIAND             | Olivier         | Biochimie  | 87 |
| Mme | CARON-HOUDE        | Sandrine        | Biologie cellulaire                                    | 87 |
| Mme | CARRIÉ             | Hélène          | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| Mme | CHABÉ              | Magali          | Parasitologie - Biologie animale                       | 87 |
| Mme | CHARTON            | Julie           | Chimie organique                                       | 86 |
| M.  | CHEVALIER          | Dany            | Toxicologie et Santé publique                          | 86 |
| Mme | DEMANCHE           | Christine       | Parasitologie - Biologie animale                       | 87 |
| Mme | DEMARQUILLY        | Catherine       | Biomathématiques                                       | 85 |
| M.  | DHIFLI             | Wajdi           | Biomathématiques                                       | 27 |
| M.  | EL BAKALI          | Jamal           | Chimie thérapeutique                                   | 86 |
| M.  | FARCE              | Amaury          | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | FLIPO              | Marion          | Chimie organique                                       | 86 |
| M.  | FRULEUX            | Alexandre       | Sciences végétales et fongiques                        |    |
| M.  | FURMAN             | Christophe      | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | GERVOIS            | Philippe        | Biochimie  | 87 |
| Mme | GOOSSENS           | Laurence        | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol     | 86 |
| Mme | GRAVE              | Béatrice        | Toxicologie et Santé publique                          | 86 |
| M.  | HAMONIER           | Julien          | Biomathématiques                                       | 26 |
| Mme | HAMOUDI-BEN YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle                           | 85 |
| Mme | HANNOTHIAUX        | Marie-Hélène    | Toxicologie et Santé publique                          | 86 |
| Mme | HELLEBOID          | Audrey          | Physiologie  | 86 |
| M.  | HERMANN            | Emmanuel        | Immunologie  | 87 |
| M.  | KAMBIA KPAKPAGA    | Nicolas         | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M.  | KARROUT            | Younes          | Pharmacotechnie industrielle                           | 85 |
| Mme | LALLOYER           | Fanny           | Biochimie  | 87 |

|     |             |           |   |    |
|-----|-------------|-----------|---|----|
| Mme | LECOEUR     | Marie     | Chimie analytique                                     | 85 |
| Mme | LEHMANN     | Hélène    | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| Mme | LELEU       | Natascha  | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol | 86 |
| M.  | LIBERELLE   | Maxime    | Biophysique - RMN                                     |    |
| Mme | LOINGEVILLE | Florence  | Biomathématiques                                      | 26 |
| Mme | MARTIN      | Françoise | Physiologie   | 86 |
| M.  | MARTIN MENA | Anthony   | Biopharmacie, Pharmacie galénique et<br>hospitalière  |    |
| M.  | MENETREY    | Quentin   | Bactériologie - Virologie                             | 87 |
| M.  | MORGENROTH  | Thomas    | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| Mme | MUSCHERT    | Susanne   | Pharmacotechnie industrielle                          | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia     | Toxicologie et Santé publique                         | 86 |
| Mme | PINÇON      | Claire    | Biomathématiques                                      | 85 |
| M.  | PIVA        | Frank     | Biochimie   | 85 |
| Mme | PLATEL      | Anne      | Toxicologie et Santé publique                         | 86 |
| M.  | POURCET     | Benoît    | Biochimie   | 87 |
| M.  | RAVAUX      | Pierre    | Biomathématiques / Innovations<br>pédagogiques        | 85 |
| Mme | RAVEZ       | Séverine  | Chimie thérapeutique                                  | 86 |
| Mme | ROGEL       | Anne      | Immunologie   |    |
| M.  | ROSA        | Mickaël   | Hématologie   | 87 |
| M.  | ROUMY       | Vincent   | Pharmacognosie  | 86 |
| Mme | SEBTI       | Yasmine   | Biochimie   | 87 |
| Mme | SINGER      | Elisabeth | Bactériologie - Virologie                             | 87 |
| Mme | STANDAERT   | Annie     | Parasitologie - Biologie animale                      | 87 |
| M.  | TAGZIRT     | Madjid    | Hématologie   | 87 |
| M.  | VILLEMAGNE  | Baptiste  | Chimie organique                                      | 86 |
| M.  | WELTI       | Stéphane  | Sciences végétales et fongiques                       | 87 |

|    |         |        |                      |    |
|----|---------|--------|----------------------|----|
| M. | YOUS    | Saïd   | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques     | 85 |

#### Professeurs certifiés

| Civ. | Nom      | Prénom    | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme  | FAUQUANT | Soline    | Anglais                |
| M.   | HUGES    | Dominique | Anglais                |
| Mme  | KUBIK    | Laurence  | Anglais                |
| M.   | OSTYN    | Gaël      | Anglais                |

#### Professeurs Associés

| Civ. | Nom      | Prénom     | Service d'enseignement           | Section CNU |
|------|----------|------------|----------------------------------|-------------|
| M.   | BAILLY   | Christian  | ICPAL                            | 86          |
| M.   | DAO PHAN | Haï Pascal | Chimie thérapeutique             | 86          |
| M.   | DHANANI  | Alban      | Droit et Economie pharmaceutique | 86          |

#### Maîtres de Conférences Associés

| Civ. | Nom       | Prénom     | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------|------------|--|-------------|
| M    | AYED      | Elya       | Pharmacie officinale                                   |             |
| M.   | COUSEIN   | Etienne    | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      |             |
| Mme  | CUCCHI    | Malgorzata | Biomathématiques                                       | 85          |
| Mme  | DANICOURT | Frédérique | Pharmacie officinale                                   |             |
| Mme  | DUPIRE    | Fanny      | Pharmacie officinale                                   |             |
| M.   | DUFOSSEZ  | François   | Biomathématiques                                       | 85          |
| M.   | FRIMAT    | Bruno      | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 85          |
| Mme  | GEILER    | Isabelle   | Pharmacie officinale                                   |             |

|     |           |             |   |    |
|-----|-----------|-------------|---|----|
| M.  | GILLOT    | François    | Droit et Economie pharmaceutique                  | 86 |
| M.  | MITOUMBA  | Fabrice     | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 86 |
| M.  | PELLETIER | Franck      | Droit et Economie pharmaceutique                  | 86 |
| M   | POTHIER   | Jean-Claude | Pharmacie officinale                              |    |
| Mme | ROGNON    | Carole      | Pharmacie officinale                              |    |

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

| Civ. | Nom       | Prénom   | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------|----------|--|-------------|
| M.   | BOUDRY    | Augustin | Biomathématiques                                       |             |
| Mme  | DERAMOUDT | Laure    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |             |
| M.   | GISH      | Alexandr | Toxicologie et Santé publique                          |             |
| Mme  | NEGRIER   | Laura    | Chimie analytique                                      |             |

#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

|     | Nom      | Prénom     | Service d'enseignement        | Section CNU |
|-----|----------|------------|-------------------------------|-------------|
| M.  | DESVAGES | Maximilien | Hématologie                   |             |
| Mme | LENSKI   | Marie      | Toxicologie et Santé publique |             |

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| Civ. | Nom      | Prénom  | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|----------|---------|--|-------------|
| Mme  | BERNARD  | Lucie   | Physiologie  |             |
| Mme  | BARBIER  | Emeline | Toxicologie  |             |
| Mme  | COMPAGNE | Nina    | Chimie Organique                                       |             |
| Mme  | COULON   | Audrey  | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |             |
| M.   | DUFOSSEZ | Robin   | Chimie physique  |             |

|     |                 |         |   |  |
|-----|-----------------|---------|---|--|
| Mme | FERRY           | Lise    | Biochimie   |  |
| M   | HASYEOUI        | Mohamed | Chimie Organique                                  |  |
| Mme | HENRY           | Doriane | Biochimie   |  |
| Mme | KOUAGOU         | Yolène  | Sciences végétales et fongiques                   |  |
| M   | LAURENT         | Arthur  | Chimie-Physique                                   |  |
| M.  | MACKIN MOHAMOUR | Synthia | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |  |
| Mme | RAAB            | Sadia   | Physiologie                                       |  |

#### Enseignant contractuel

| Civ. | Nom      | Prénom    | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme  | DELOBEAU | Iris      | Pharmacie officinale   |
| M    | RIVART   | Simon     | Pharmacie officinale   |
| Mme  | SERGEANT | Sophie    | Pharmacie officinale   |
| M.   | ZANETTI  | Sébastien | Biomathématiques       |

#### LRU / MAST

| Civ. | Nom            | Prénom        | Service d'enseignement                                 |
|------|----------------|---------------|--|
| Mme  | FRAPPE         | Jade          | Pharmacie officinale                                   |
| M    | LATRON-FREMEAU | Pierre-Manuel | Pharmacie officinale                                   |
| M.   | MASCAUT        | Daniel        | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |

## ***UFR3S-Pharmacie***

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



## **Remerciements**

**Je remercie profondément le Docteur Anne GARAT** d'avoir accepté d'encadrer mon projet de thèse ainsi que l'équipe du Centre Antipoison de Lille qui m'a donné l'envie de choisir ce sujet.

**Je remercie le Professeur Guillaume GARÇON** de me faire l'honneur de présider cette thèse. J'espère de tout cœur que vous avez pris plaisir à la découvrir et que le résultat sera à la hauteur de vos attentes.

**Je remercie le Docteur Hélène CARRIÉ** d'avoir chaleureusement accepté de siéger parmi les membres du jury.

**Je remercie le Docteur Stéphanie VANDEVELDE** d'avoir accepté de faire partie de ce jury après m'avoir encadré en tant que pharmacien au cours de mes études. Je suis ravie de terminer ce cycle à tes côtés.

**Je remercie l'équipe du Centre Antipoison de Lille**, sans qui cette thèse n'aurait pas pu voir le jour. Je remercie tout particulièrement le Docteur Patrick NISSE, le Docteur Ramy AZZOUZ, et Monsieur Damien PEUCELLE pour leurs corrections, leurs conseils, et leur encadrement avisé.

**Je remercie les équipes de la pharmacie du Petit Ronchin et de la pharmacie Vermeulen** pour leur accueil et les opportunités qui m'ont été offertes tout au long de mes études. Je remercie tout particulièrement le Docteur PAUL, le Docteur VIDIL et le Docteur VERMEULEN pour leurs mots d'encouragement et leurs conseils bienveillants pour mon début de carrière.

**Je remercie mes parents et Camille**, ma sœur jumelle, pour avoir été à mes côtés dans les bons moments comme les plus difficiles.

**Je remercie mes binômes de TP**, grâce à qui je garde un très bon souvenir de cette partie de nos études.

**Je remercie les membres de l'AAEPL**, anciens comme nouveaux, grâce à qui je garde un très bon souvenir de mon passage à la faculté. Je souhaite aux membres actuels et aux futurs membres de continuer à faire vivre nos traditions et organiser de beaux événements.

**Je remercie Kais et Aurélie pour leur aide dans l'écriture de cette thèse.** Merci infiniment pour votre disponibilité et votre fidélité, et votre amitié si précieuse à mes yeux. J'espère pouvoir vous le rendre un jour.

**Je remercie tous les amis que j'ai eu la chance de côtoyer au sein de la faculté.** Merci pour les souvenirs impérissables que vous me laissez, pour les soirées, les verres et les apéros.

**Et enfin je remercie toutes les personnes présentes ce soir.** Je suis très heureuse que vous soyez à mes côtés pour fêter cet évènement qui marque officiellement la fin de nos études.



## Table des matières

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| <b>Liste des abréviations et acronymes .....</b>  | <b>19</b>                          |
| <b>Liste des figures .....</b>  | <b>20</b>                          |
| <b>Liste des tableaux .....</b>   | <b>22</b>                          |
| <b>Introduction.....</b>  | <b>24</b>                          |
| <b>I. Les 1000 premiers jours .....</b>   | <b>25</b>                          |
| A. Concept et définition .....  | 25                                 |
| B. Les 1000 premiers jours en France et dans le monde .....   | 25                                 |
| 1. Le rapport du ministère des Solidarités et de la santé .....                                     | 25                                 |
| 2. Le programme « Périnatalité et petite enfance » de Santé Publique France.....                    | 26                                 |
| 3. Le site internet et l'application 1000-premiers-jours.fr.....                                    | 27                                 |
| 4. La campagne 1000 premiers jours .....  | 30                                 |
| 5. L'UNICEF .....   | 32                                 |
| <b>II. Physiologie de la femme enceinte et influence sur la pharmacocinétique médicamenteuse 34</b> |                                    |
| A. Changements physiologiques chez la femme enceinte.....   | 34                                 |
| 1. Cardio-vasculaires .....   | 34                                 |
| 2. Respiratoires.....   | 35                                 |
| 3. Hématologiques .....   | 36                                 |
| 4. Urinaires.....   | 37                                 |
| 5. Gastro-intestinaux et hépatobiliaires .....  | 38                                 |
| 6. Hormonaux .....  | 39                                 |
| B. Influence de la grossesse sur la pharmacocinétique des médicaments.....                          | 40                                 |
| 1. Absorption.....  | 40                                 |
| 2. Distribution .....   | 41                                 |
| a. <i>La liaison aux protéines plasmatiques.....</i>  | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| b. <i>Le taux d'extraction hépatique.....</i>   | <i>Erreur ! Signet non défini.</i> |
| 3. Métabolisation.....  | 42                                 |
| 4. Élimination .....  | 42                                 |
| C. Impact clinique .....  | 44                                 |
| 1. Exemple de cas où des adaptations posologiques sont nécessaires .....                            | 44                                 |
| 2. Exemples de cas où aucune adaptation posologique n'est nécessaire .....                          | 46                                 |
| 3. Conclusion .....   | 46                                 |
| D. Risque lié à la prise de médicaments au cours de la grossesse .....                              | 47                                 |
| <b>III. Médicaments tératogènes dans l'actualité .....</b>  | <b>49</b>                          |
| A. Isotrétinoïne (Roaccutane ®).....  | 49                                 |
| B. Thalidomide (Contergan®).....  | 51                                 |
| C. Diéthylstilbestrol (DES) (Distilbène®) .....   | 53                                 |
| D. Le valproate de sodium et ses dérivés (Dépakine®) .....  | 55                                 |
| <b>IV. Rôle du pharmacien d'officine dans la sécurisation de la prise médicamenteuse .....</b>      | <b>60</b>                          |
| A. Le programme de Prévention des grossesses .....  | 60                                 |
| B. L'entretien pharmaceutique.....  | 61                                 |
| C. La Campagne d'information de l'ANSM.....   | 62                                 |

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| D.        | Les pictogrammes sur les boîtes de médicaments .....                                  | 66         |
| 1.        | L'avis du CRAT .....  | 66         |
| 2.        | Évaluation de l'intérêt des pictogrammes relatifs à la grossesse .....                | 67         |
| <b>V.</b> | <b>Étude de cas au Centre Antipoison de Lille .....</b>                               | <b>69</b>  |
| A.        | Procédure au Centre Antipoison de Lille .....   | 69         |
| 1.        | Prise en charge du suivi des appels au Centre Antipoison de Lille .....               | 69         |
| 2.        | Méthode de suivi des appels dans le cadre de ma thèse .....                           | 70         |
| B.        | Description des cas .....   | 70         |
| 1.        | Définitions .....   | 70         |
| a.        | <i>Erreur médicamenteuse .....</i>  | <i>70</i>  |
| b.        | <i>Accident thérapeutique ou accident médical non fautif .....</i>                    | <i>71</i>  |
| 2.        | Résultats .....   | 72         |
| a.        | <i>Sélection des dossiers .....</i>   | <i>72</i>  |
| b.        | <i>Répartition annuelle, mensuelle, journalière et horaire des appels .....</i>       | <i>72</i>  |
| c.        | <i>Âge et antécédents gynécologiques des patientes .....</i>                          | <i>74</i>  |
| d.        | <i>Lieu de survenue de l'erreur, lieu de prise en charge et type d'appelant .....</i> | <i>75</i>  |
| e.        | <i>Cause, type d'erreur et médicaments concernés .....</i>                            | <i>77</i>  |
| f.        | <i>Gravité des erreurs médicamenteuses et des accidents thérapeutiques .....</i>      | <i>81</i>  |
| g.        | <i>Limites méthodologiques .....</i>  | <i>83</i>  |
| C.        | Molécules les plus accidentogènes .....   | 84         |
| 1.        | Le paracétamol .....  | 84         |
| a.        | <i>Mécanisme d'action .....</i>   | <i>84</i>  |
| b.        | <i>Risque chez la femme enceinte .....</i>  | <i>85</i>  |
| 2.        | L'ibuprofène .....  | 86         |
| a.        | <i>Mécanisme d'action .....</i>   | <i>86</i>  |
| b.        | <i>Risque chez la femme enceinte .....</i>  | <i>87</i>  |
| 3.        | La lévothyroxine sodique .....  | 88         |
| a.        | <i>Mécanisme d'action .....</i>   | <i>88</i>  |
| b.        | <i>Risque chez la femme enceinte .....</i>  | <i>88</i>  |
|           | <b>Conclusion .....</b>   | <b>90</b>  |
|           | <b>Annexes .....</b>  | <b>92</b>  |
|           | <b>Bibliographie .....</b>  | <b>107</b> |

## Liste des abréviations et acronymes

- ACTH = Hormone Adrénocorticotrope (*Adreno CorticoTropin Hormone*)
- AINS = Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- APESAC = Association d'aide aux Parents d'Enfants Souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant
- CESPARM = Comité d'Education Sanitaire et sociale de la Pharmacie française
- COX2 = Cyclo-Oxygénase II
- CRAT = Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
- CRH = Corticolibérine (*Corticotropin-Releasing-Hormone*)
- FC = Fausse Couche
- FDA = Food and Drug Administration
- FSH = Hormone Folliculo-stimulante
- IRSET = Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail
- LH = Hormone Lutéinisante
- OMS = Organisation Mondiale de la Santé
- PGR = Plan de Gestion des Risques
- RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit
- TDAH = Trouble de Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
- TSH = *Thyroid Stimulating Hormone*
- UGT = Uridine Diphosphate GlucuronylTranférase
- UNICEF = Fonds des Nations unies pour l'Enfance
- URPS = Union Régionale des Professionnels de Santé

## **Liste des figures**

**Figure 1:** Menu du guide pratique du site internet [www.1000-premiers-jours.fr](http://www.1000-premiers-jours.fr)

**Figure 2:** Conseils pratiques relatifs à l'espace cuisine issus du site internet [www.1000-premiers-jours.fr](http://www.1000-premiers-jours.fr)

**Figure 3:** Calendrier disponible sur l'application 1000 premiers jours

**Figure 4:** Tests disponibles sur l'application 1000 premiers jours

**Figure 5:** Affiche de promotion du site [www.1000-premiers-jours.fr](http://www.1000-premiers-jours.fr)

**Figure 6:** Marque-page incitant les parents à se rendre sur le site internet [www.1000-premiers-jours.fr](http://www.1000-premiers-jours.fr)

**Figure 7:** Changements de fréquence cardiaque au cours d'une grossesse normale (11)

**Figure 8:** Débit plasmatique rénal, débit de filtration glomérulaire, taux de créatinine sérique pendant la grossesse (11)

**Figure 9:** Risques liés à la prise de médicaments en fonction du stade de la grossesse (22)

**Figure 10:** Photos d'enfants victimes du Thalidomide (Royaume-Uni & Allemagne) © Paul Cooper / Rex Featu/REX/SIPA/ AP

**Figure 11:** Pictogramme apposé sur les boîtes de Dépakote® et Dépakine®

**Figure 12:** Carte pour les patientes à destination des filles et femmes susceptibles d'avoir des enfants et traitées par valproate de sodium

**Figure 13:** Cartes pour les patients à destination des hommes susceptibles d'avoir des enfants traités par valproate de sodium

**Figure 14:** Tableau issu du site de l'ANSM récapitulant les détails du PPG pour l'Acitrétine

**Figure 15:** Affiche "Les médicaments, c'est pas n'importe comment !"

**Figure 16:** Pictogrammes de l'arrêté du 5 mai 2017

**Figure 17 :** *Flow-chart* illustrant la sélection des dossiers issus de la base de données du Centre Antipoison de Lille

**Figure 18** : Variation annuelle des appels (n=62)

**Figure 19** : Variation mensuelle des appels (n=62)

**Figure 20** : Variation journalière des appels (n=62)

**Figure 21** : Variation horaire des appels (n=62)

**Figure 22**: Répartition par âge des patientes (n = 58)

**Figure 23** : Lieu de survenue de l'erreur (n=62)

**Figure 24** : Répartition des types d'erreurs médicamenteuses (n = 62)

**Figure 25**: Répartition du type de médicament (n = 62)

**Figure 26**: Répartition des causes des erreurs médicamenteuses (n = 62)

**Figure 27** : Répartition des causes de l'erreur selon si le médicament est prescrit, conseillé ou utilisé en automédication (n = 62)

**Figure 28**: Répartition des types d'erreur selon si le médicament est prescrit, conseillé ou utilisé en automédication (n = 62)

**Figure 29**: Proportion d'hospitalisations (n = 62)

**Figure 30**: Répartition de la gravité (n=62)

**Figure 31**: Répartition de la gravité selon si le médicament est conseillé, prescrit ou en automédication (n = 62)

## **Liste des tableaux**

**Tableau 1:** Principaux changements physiologiques au cours de la grossesse et leur impact sur la pharmacocinétique des médicaments (19)

**Tableau 2:** Conséquences pratiques des modifications pharmacocinétiques pendant la grossesse sur les médicaments (liste non exhaustive) (19)

**Tableau 3:** Ressources disponibles pour les professionnels de santé et les patientes concernant la prévention des effets tératogènes de l'isotrétinoïne par voie orale (26)

**Tableau 4:** Mentions obligatoires pour la délivrance d'isotrétinoïne par voie orale (30)

**Tableau 5:** Conséquences sur la santé de la 2<sup>ème</sup> génération exposée *in utero* (hors pathologies cancéreuses) (37)

**Tableau 6:** Ressources mises à disposition des professionnels de santé et des patient(e)s sur le site internet de l'ANSM (42)

**Tableau 7:** Outils d'information à destination du grand public et des professionnels de santé (22)

**Tableau 8 :** Répartition par type d'appelant

**Tableau 9 :** Lieu de prise en charge



## Introduction

La grossesse est une **période charnière** pour la santé de la femme et de l'enfant à naître, avec beaucoup de changements tant au niveau physiologique qu'au niveau psychologique, de la conception jusqu'à l'accouchement et même pendant les premières années de vie.

Au cours de cette période, un défi pour les femmes comme pour le corps médical est de traiter les **pathologies chroniques** dont elles peuvent souffrir avant la grossesse, qui peuvent avoir des conséquences sur celle-ci et jusqu'en période post-partum. Un défi est également de traiter les **pathologies aiguës** qui peuvent survenir au décours de la grossesse, quel que soit son stade.

En effet, **peu d'études de sécurité** sont faites sur les femmes enceintes, et c'est souvent la prudence qui est de mise lorsqu'il faut choisir une molécule pour les traiter. De plus, par **manque d'information** des futures mères sur les médicaments qu'elles prenaient avant leur projet de grossesse, de nombreux accidents thérapeutiques ou intoxications médicamenteuses peuvent survenir, avec des conséquences parfois graves. La **découverte tardive** d'une grossesse peut également représenter un risque de poursuivre un traitement tératogène ou de prendre un médicament tératogène (l'ibuprofène, par exemple) mettant en danger la femme et l'enfant.

Ainsi, des **dispositifs** ont été mis en place par les autorités de santé pour limiter le risque de survenue d'accidents ou d'intoxications, visant à **sensibiliser les femmes enceintes** au risque tératogène des médicaments, à **sécuriser au maximum** le circuit de prescription et de dispensation des médicaments à risque.

Il est d'autant plus important de limiter les accidents thérapeutiques et les erreurs médicamenteuses au cours de la grossesse alors que l'on sait aujourd'hui, à la lumière de nombreuses études scientifiques, que les 1000 premiers jours de vie sont **déterminants** pour la santé future de l'enfant et pour l'adulte qu'il deviendra ensuite.

En tant que professionnel de santé spécialiste du médicament, le pharmacien a un **rôle central** à jouer dans la prévention des accidents médicamenteux chez la femme enceinte.

## **I. Les 1000 premiers jours**

### **A. Concept et définition**

Publié en septembre 2020, le rapport du Ministère des solidarités et de la santé sur les 1000 premiers jours précise qu'il s'agit de la période qui s'étend **du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse aux 2 ans de l'enfant**, mais qu'elle peut aussi désigner celle qui va **de la conception jusqu'aux 3 ans de l'enfant** selon le contexte (1). Le rapport rappelle qu'il s'agit d'une **période déterminante** "pour la santé de l'enfant et de l'adulte qu'il deviendra"(2,3).

**L'OMS**, quant à elle, a publié un communiqué de presse en 2016 qui résume ce que l'on sait aujourd'hui à propos du développement du jeune enfant et des conséquences néfastes à long terme d'une mauvaise nutrition, d'une absence de protection ou de stimulation (4), citant une série d'articles publiés dans *The Lancet* intitulée « *Advancing early childhood development : from science to scale* » qui estime qu'environ **43% des enfants de moins de 5 ans (soit 250 millions d'enfants)** vivant dans des pays à revenus faibles ou intermédiaires sont à **risque de ne pas pouvoir se développer pleinement**, faute de moyens (5). Les auteurs précisent également que les interventions en faveur du bien-être de l'enfant et des familles doivent commencer par le **domaine de la santé**, et doivent **impliquer les gouvernements et les politiques de santé** (5).

### **B. Les 1000 premiers jours en France et dans le monde**

#### **1. Le rapport du ministère des Solidarités et de la santé**

Il s'agit du rapport intitulé « Les 1000 premiers jours : là où tout commence » issu de la Commission des 1000 premiers jours lancée par le Président Emmanuel Macron en 2019. Elle regroupait 18 experts de l'éducation et du développement de l'enfant (1) et était présidée par le neuropsychiatre Boris Cyrulnik (6).

Le souhait des auteurs de ce rapport était que "**La France inscrive à son tour les 1000 premiers jours comme priorité de l'action publique**", des politiques de santé publique axées sur ce sujet ayant déjà vu le jour, en particulier en Angleterre, avec un rapport parlementaire rendu en 2019 (1).

**La première partie** de ce rapport s'appuie sur la recherche et les études scientifiques pour formuler **“un discours de santé publique simple et cohérent articulé autour de quelques messages clés”**.

**La seconde partie** décrit le nouveau **parcours “1000 premiers jours”** avec pour point d'entrée l'Entretien Périnatal Précoce et préconise une **approche personnalisée et globale pour chaque famille**, avec l'intervention d'un référent assurant l'accompagnement des parents (1).

**La troisième partie** du rapport se concentre sur **les familles nécessitant “une attention particulière de la part des acteurs de la petite enfance”**, en raison par exemple de troubles du neurodéveloppement de l'enfant, d'un handicap, d'une dépression périnatale des parents, etc... (1)

**La quatrième partie** souligne l'importance pour les parents **d'avoir du temps** avec leur enfant et dans un espace adapté. Elle aborde donc les problématiques du congé parental avec une proposition de réforme, et des recommandations concernant les modes d'accueil (1).

**Enfin, la cinquième partie** décrit les 3 piliers essentiels de la nouvelle politique de santé proposée dans le domaine de la petite enfance : **une recherche fondamentale et appliquée** sur les 1000 premiers jours pour en approfondir les connaissances, dont les résultats seront intégrés dans une **formation initiale et continue** et enfin une place privilégiée pour **l'évaluation des pratiques** afin de les améliorer (1).

Ce rapport a donc permis la mise en place d'actions de santé publique à destination des parents et des professionnels de santé, que nous allons voir en détail ci-dessous.

## 2. Le programme « Périnatalité et petite enfance » de Santé Publique France

Grâce à ce programme, qui fait partie des actions concrétisées par le gouvernement, Santé Publique France “contribue au développement de la prévention, à la réduction des risques et à la promotion de la santé à cette période de la vie” (2).

Il s'agit d'un programme de prévention en santé qui se veut global et prépare un environnement bénéfique au bon développement de l'enfant, et ce dès le projet de grossesse et jusqu'à après l'accouchement (2).

Santé Publique France précise que les actions de prévention et de promotion de la santé en périnatalité s'articulent autour de **3 objectifs** (2):

- **Soutenir** l'émergence et l'évaluation d'actions innovantes et prometteuses de prévention et promotion de la santé ;
- **Construire** un réseau relais de professionnel institutionnels et associatifs dans le champ de la périnatalité et de la petite enfance ;
- **Développer** un dispositif d'information et de conseils sur la promotion d'environnements favorables à la santé des enfants et des parents (professionnels et grand public).

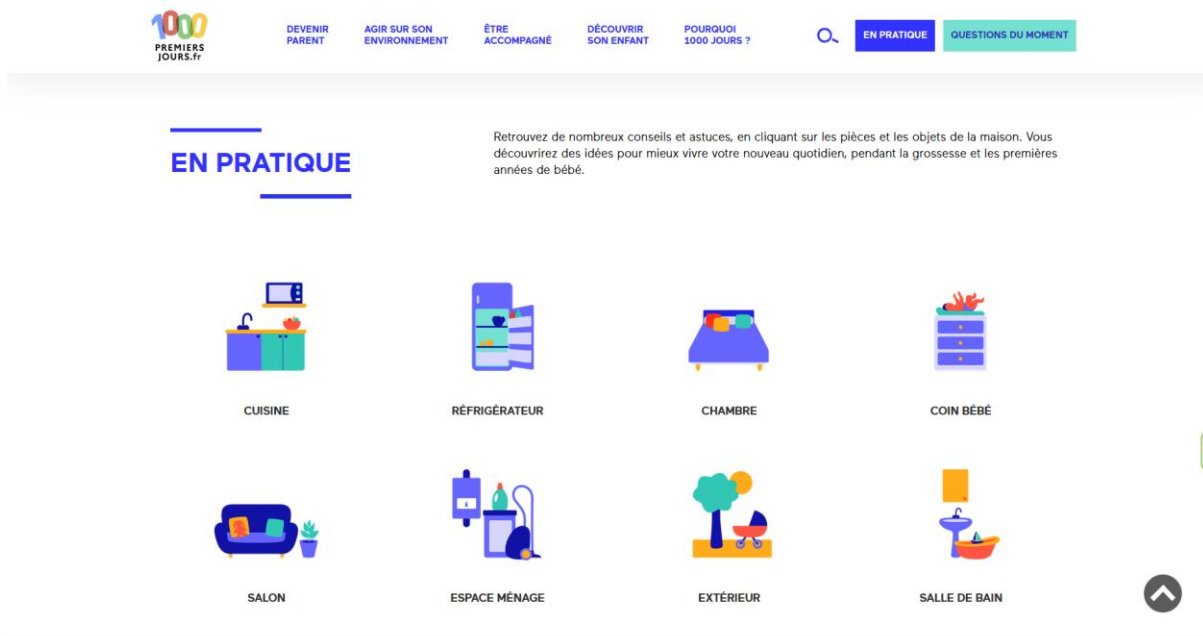
La stratégie de ces actions s'appuie notamment sur (2) :

- Les travaux de la commission pour la stratégie nationale Enfance et adolescence présidée par François de Singly, notamment le rapport 2015 « Pour un développement complet de l'enfant et de l'adolescent » ;
- Le plan Priorité prévention de la stratégie nationale de santé 2018 ;
- Le plan interministériel de mobilisation et de lutte contre les violences faites aux enfants 2017-2019 ;
- La stratégie nationale de lutte contre la pauvreté 2019 ;
- Les propositions de l'Unicef, visant à garantir les meilleures conditions de vie pour les familles ;
- La Stratégie mondiale pour la santé de la femme et de l'enfant, publié par l'OMS en 2010.

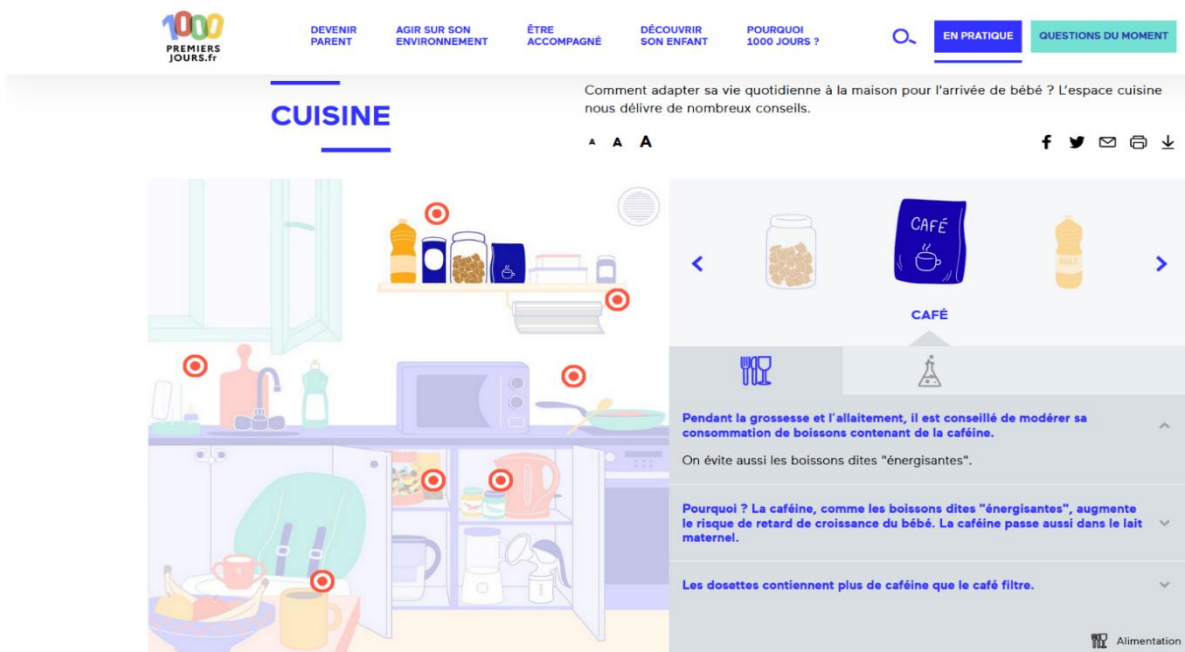
### 3. *Le site internet et l'application 1000-premiers-jours.fr*

Le site internet et l'application, lancés tous les deux en 2021 par Santé Publique France, sont destinés aux futurs parents et ont été créés afin de faire référence en termes d'informations scientifiques pour guider l'entourage de l'enfant pendant cette période charnière (3).

Les parents peuvent notamment y trouver des informations pratiques sur chaque pièce de la maison et les objets du quotidien (**Figure 1**).



**Figure 1:** Menu du guide pratique du site internet [www.1000-premiers-jours.fr](http://www.1000-premiers-jours.fr). En cliquant sur une zone ou un objet, les parents pourront trouver des conseils pratiques reposant sur des données scientifiques et qui pourront leur servir de référence (**Figure 2**), notamment face à des informations discordantes provenant de sources non fiables.



**Figure 2:** Conseils pratiques relatifs à l'espace cuisine issus du site internet [www.1000-premiers-jours.fr](http://www.1000-premiers-jours.fr)

Sur l'application 1000 premiers jours, il est possible de renseigner la date de naissance de son enfant ou celle du début de projet de grossesse et d'obtenir un calendrier regroupant les dates auxquelles il est recommandé de faire un test de grossesse, la déclaration de grossesse, le bilan prénatal de prévention, etc... et de le synchroniser avec son propre calendrier sur smartphone (**Figure 3**).



**Figure 3** : Calendrier disponible sur l'application 1000 premiers jours

Il est également possible de trouver des tests et quizz pour évaluer ses connaissances sur certains sujets, son propre état de santé mentale, qui permettent aux parents de s'auto-évaluer de façon ludique et d'en tirer des connaissances qui les aideront dans leur vie de tous les jours par la suite (**Figure 4**).



**Figure 4:** Tests disponibles sur l'application 1000 premiers jours

#### 4. La campagne 1000 premiers jours

Lancée pour la première fois en 2021, la campagne, composée de deux spots de publicité télévisée et de spots publicitaires diffusés à la radio, ainsi que de 9 visuels diffusés dans la presse, vise à orienter les parents vers le site et l'application (7).

Pour les professionnels de santé, des affichettes sont proposées pour affichage dans les salles d'attente, les pharmacies d'officine et les lieux accessibles au public (**Figure 5, Figure 6**)



Figure 5: Affiche de promotion du site [www.1000-premiers-jours.fr](http://www.1000-premiers-jours.fr)



**Figure 6:** Marque-page incitant les parents à se rendre sur le site internet [www.1000-premiers-jours.fr](http://www.1000-premiers-jours.fr)

### 5. L'UNICEF

Au niveau mondial, l'UNICEF a mis en place la campagne “**Les premiers moments comptent**” qui rappelle **l'importance des 1000 premiers jours** dans le développement de l'enfant et pour son avenir. On y retrouve les points les plus importants pour une **politique favorable à la vie de famille au travail** (8) :

- Au moins **6 mois** de congés rémunérés pour les **deux parents** ;
- Des **espaces consacrés** et des **temps rémunérés** pour les femmes qui souhaitent **allaiter** au travail ;
- **Des services de garde** abordables, accessibles et de qualité ;
- **Des allocations** afin d'aider toutes les familles qui ont des enfants.

Des **vidéos** sont disponibles sur le site internet de l'UNICEF et sur YouTube dans le but de dispenser “**des mini-cours d'éducation parentale**” et qui traitent, entre autre : des premiers vaccins de l'enfant, de l'allaitement, de la santé mentale de l'enfant, des premiers repas, etc (8).

Il s'agit donc d'une **campagne de sensibilisation** destinée aux **parents, aux gouvernements et aux entreprises**, qui porte des **propositions concrètes** et une **approche globale** de l'amélioration des politiques familiales au travail pour garantir le meilleur départ dans la vie à tous les enfants.

**En conclusion**, tous les événements pouvant influencer la santé de la mère et de l'enfant ont une influence capitale sur le développement de celui-ci, et en premier lieu

la survenue de **pathologies** au cours de la grossesse et la prise de **médicaments** chez la femme enceinte.

C'est pourquoi il est important pour le pharmacien de connaître les **changements physiologiques** qui ont lieu au cours de la grossesse et leur influence sur la **pharmacocinétique médicamenteuse**, ce que nous traiterons dans la partie suivante.

## II. Physiologie de la femme enceinte et influence sur la pharmacocinétique médicamenteuse

### A. Changements physiologiques chez la femme enceinte

De nombreux changements physiologiques ont lieu dès le début de la grossesse, et jusqu'à l'accouchement.

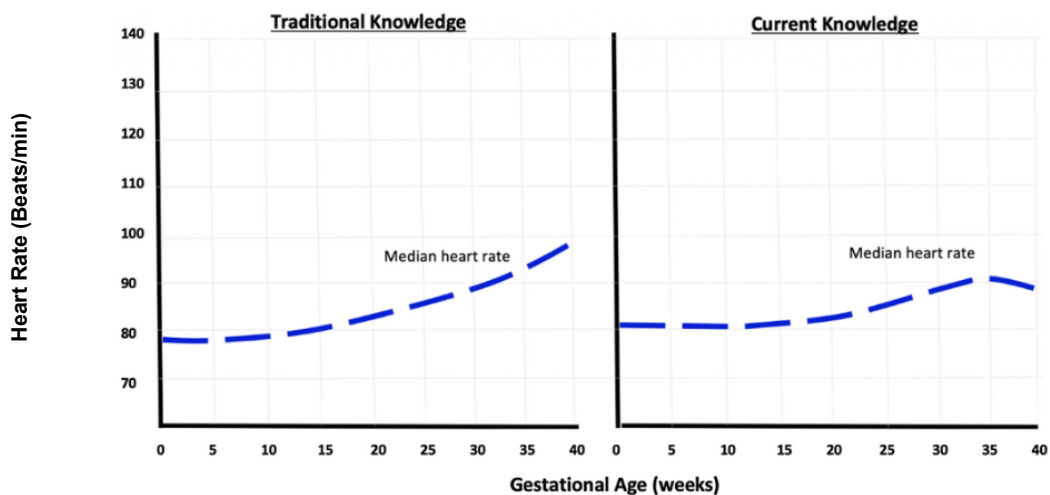
#### 1. Cardio-vasculaires

Le **débit cardiaque augmente** de 30 à 50% **dès la 6<sup>ème</sup> semaine de grossesse** avec un **pic entre la 16<sup>ème</sup> et la 28<sup>ème</sup> semaine** (généralement vers la 24<sup>ème</sup> semaine) (9,10). **Il reste alors élevé et stable à partir de la 30<sup>ème</sup> semaine.** Par la suite, le débit cardiaque dépend de la position du corps, et diminue dans les positions où on observe une compression de la veine cave inférieure par l'utérus (en position allongée notamment) (9,10).

Il est à noter qu'il ne reviendra à son niveau habituel qu'à partir de la **6<sup>ème</sup> semaine post-partum** (9).

Cette augmentation du débit cardiaque permet de pourvoir aux besoins de la **circulation utéro-placentaire**, mais également aux besoins de **thermorégulation** (au niveau cutané) et de **clairance des déchets fœtaux** (au niveau rénal) (9).

L'augmentation du débit cardiaque est la conséquence d'une **tachycardie maternelle**, avec un passage de la fréquence cardiaque de **70 à 90 battements par minute** (9). Ces données sont globalement confirmées par une revue de la littérature publiée en 2021 par Ahizechukwu C. Eke, qui avait pour objectif de confronter d'anciennes sources à de plus récentes qui exploraient les changements physiologiques chez la femme enceinte (11). Celle-ci affirme que la fréquence cardiaque est **au plus bas à 12 semaines de grossesse**, avec une fréquence médiane à **82 bpm**, et qu'il atteint son **maximum vers 34,1 semaines, à 91 bpm**, avant de **redescendre vers 40 semaines, avec une fréquence médiane à 89 bpm**. La fréquence cardiaque aurait donc une amplitude entre 63 et 115 bpm, et non entre 60 et 100 bpm comme on le pensait jusqu'alors (**Figure 7**).



**Figure 7:** Changements de fréquence cardiaque au cours d'une grossesse normale. Figure adaptée de Eke AC. An update on the physiologic changes during pregnancy and their impact on drug pharmacokinetics and pharmacogenomics. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2022;33(5):581-98.

En parallèle, une **diminution de la pression artérielle** est attendue au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre (médiane à 114/70 mmHg), malgré une augmentation du taux de rénine et d'angiotensine. Ceci s'explique par une **diminution de la résistance vasculaire systémique**, une **diminution de la viscosité** du sang et de la sensibilité à l'angiotensine (9,10). Elle est au plus bas vers 19,2 semaines de grossesse (médiane à 113/69 mmHg), avec un maximum vers 40 semaines (médiane à 121/78 mmHg) (11).

## 2. Respiratoires

Au niveau respiratoire, on observe une **augmentation des besoins** en oxygène de l'organisme de la mère, du fœtus et du placenta couplée à une **augmentation de la progestérone**, qui commande l'élimination du CO<sub>2</sub> au niveau du système nerveux central : au final, on a donc une **augmentation du volume courant minute (de 40 à 50%) et de la fréquence respiratoire (de 10 à 15%)** (9,11,12).

Au niveau du visage et de la voix, il est possible d'observer des modifications liées à un **rétrécissement des voies aériennes supérieures** et une **hyperhémie** entraînant un œdème des voies respiratoires, une rhinite ou un blocage transitoire des trompes d'Eustache (9,13)

Au niveau des voies respiratoires inférieures, la **géométrie du diaphragme** change : élévation de 4 à 5 cm du diaphragme, augmentation de 5 à 7 cm de la circonférence du thorax, et augmentation de l'angle sous-costal du thorax de 68 à 109° (12,13).

La capacité vitale ne change pas. Les modifications les plus notables sont une **diminution de l'ordre de 10% du volume résiduel**, et une **baisse de 15 à 20% de la capacité résiduelle fonctionnelle** (9,12,13).

Ces modifications peuvent avoir un effet sur la **pharmacocinétique des médicaments inhalés** : en effet, l'effet de stimulation de la progestérone entraîne une **hyperventilation maternelle** et une **hypocapnie** associée à une **alcalose respiratoire** et à une **augmentation du ratio bicarbonates/ $\text{PaCO}_2$**  ainsi qu'une **augmentation du pH**. Cette augmentation de pH entraîne à son tour une augmentation de la proportion de forme **non-ionisée diffusible** des molécules basiques ce qui accélère leur passage dans le sang (halothane, isoflurane par exemple). Ces molécules voient alors leur effet anesthésique au niveau cérébral plus rapide. Aussi, la dose nécessaire pour avoir le même effet est donc inférieure chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes (11). Cependant, **l'anesthésie locorégionale doit être privilégiée** par rapport à l'anesthésie générale, car la durée d'apnée tolérée par une femme enceinte est raccourcie et le risque d'hypoxémie rapide et d'acidose sont augmentés (14).

### 3. Hématologiques

On observe une **augmentation du volume sanguin** avec un pic à 32 semaines de grossesse (11). Ce phénomène est lié à une **augmentation du volume plasmatique** (d'environ 40- 50%) **supérieure à celle du volume des globules rouges** (environ 25%), ce qui entraîne une **hémodilution** (9).

Aussi, l'effet combiné de minéralocorticoïdes et de l'activité de la vasopressine entraîne un phénomène de **rétenion sodée et hydrique** (11).

**Les besoins en fer augmentent** notamment au cours de la deuxième moitié de la grossesse (6 à 7mg/j) entraînant une **augmentation du risque d'anémie ferriprive** (9).

Eke (2022) confirme dans sa revue que le nombre de plaquettes diminue tout au long de la grossesse, et non à partir du second trimestre, ce qui était admis jusqu'alors (11).

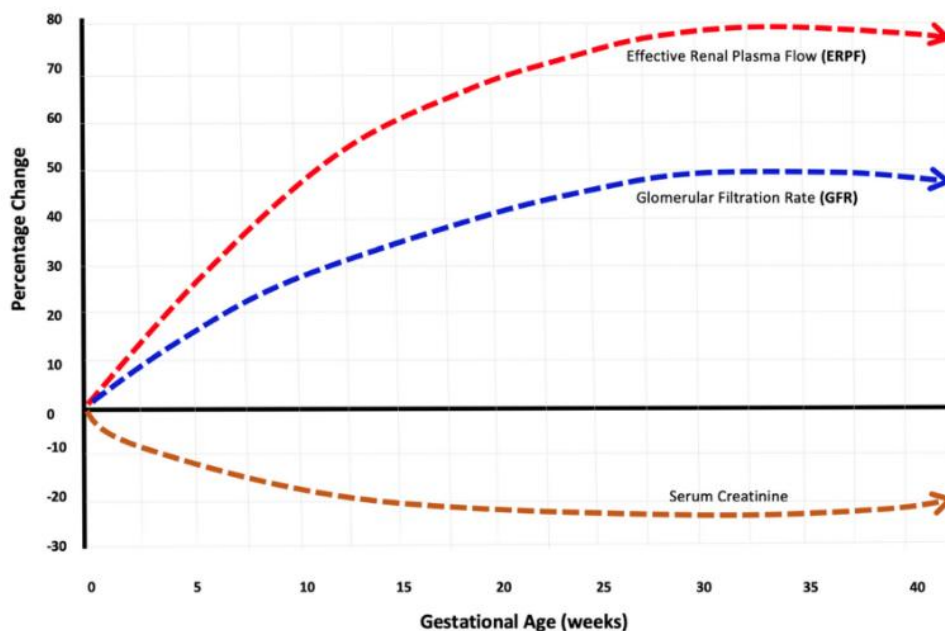
#### 4. Urinaires

Au cours de la grossesse, les modifications du système rénal commencent **dès le premier trimestre**. Le **volume rénal** augmente jusqu'à 30%, et la **longueur des reins** à l'échographie augmente de 1 à 1,5 cm (15). On observe un phénomène appelé **hydro-uretère**, qui désigne une dilatation importante des uretères sous l'influence de la progestérone et la pression de l'utérus. Ce phénomène est observé chez environ 80% des patientes (9,15). La progestérone va également diminuer le péristaltisme, le tonus et la pression de contraction des uretères, ce qui va **réduire la vidange du rein** (15).

**Le débit sanguin rénal augmente** également de 70-80% par rapport à son niveau de base, avec un maximum entre 24 et 32 semaines de grossesse (**Figure 8**) (11).

Parallèlement à ce qu'il se produit au niveau cardiaque, **le taux de filtration glomérulaire augmente** de 40 à 50% à 20-22 SA, puis continue d'augmenter (11). Le maximum est atteint vers 36-38 semaines puis diminue jusqu'à l'accouchement. **L'urémie et la créatininémie diminuent** donc (**Figure 8**) (9,15).

A ce propos, une revue systématique de 49 études publiée en 2019 portait sur la créatininémie sérique mesurée chez 4000 femmes enceintes en bonne santé comparée aux taux mesuré chez des adultes non enceintes (dans l'objectif d'identifier plus facilement une fonction rénale anormale pendant la grossesse). Celle-ci a démontré que les **concentrations moyennes aux premiers, deuxième et troisième trimestres étaient respectivement diminuées de 16, 23 et 20% comparé aux concentrations de bases chez des adultes non enceintes** (16).



**Figure 8:** Débit plasmatique rénal, débit de filtration glomérulaire, taux de créatinine sérique pendant la grossesse (11)

La fonction urinaire revient à la normale environ **à la 12<sup>ème</sup> semaine post-partum** (9,15).

##### 5. Gastro-intestinaux et hépatobiliaires

La **pression de l'utérus** sur le rectum et le côlon distal ainsi que l'augmentation du taux de **progestérone** qui entraîne une relaxation du muscle lisse gastrique et intestinal, causent les symptômes suivants (9,11,17) :

- Une vidange gastrique ralentie ;
- Une diminution de la motilité intestinale ;
- Une augmentation de l'absorption de l'eau ;
- Une constipation.

Au niveau gastrique, la **production d'acide chlorhydrique diminue**, mais un **relâchement du sphincter** gastro-œsophagien peut entraîner des **reflux** (9,17).

Au niveau biliaire et hépatique, au cours de la grossesse et notamment du 3<sup>ème</sup> trimestre on peut avoir une augmentation de la **phosphatase alcaline** car cette enzyme est produite par le **placenta** (taux **2 à 3N** à terme) (9).

## 6. Hormonaux

**Le placenta** produit des hormones, qui seront liées aux protéines plasmatiques dans la circulation.

En premier lieu, **le placenta produit l'hormone béta-hCG** (Gonadotrophine Chorionique humaine) qui permet le maintien du corps jaune pour produire des **œstrogènes** et de la **progestérone** en continu. Au bout de 9 à 10 semaines de grossesse, le placenta lui-même en produit en grande quantité afin d'assurer la bonne continuité de la grossesse (9).

Ensuite, le placenta produit une hormone qui **stimule la glande thyroïde**, entraînant ainsi une **hyperplasie** et une **vascularisation augmentée**. Les **œstrogènes** stimulent les **hépatocytes**, qui libèrent de la globuline liant la thyroxine. Au niveau biologique, cela se traduit par un **taux de thyroxine normal** et des hormones thyroïdiennes T3 et T4 libres normales, on dit qu'on est en **euthyroïdie** au cours de la grossesse (9,17). Les taux de T3 et T4 libres chutent néanmoins légèrement à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre (17).

Au niveau clinique, on peut avoir une **tachycardie**, une **instabilité émotionnelle** et une **transpiration excessive** (9).

Comme évoqué plus haut, la présence **d'œdèmes** chez la femme enceinte peut s'expliquer par des facteurs **cardiovasculaires** et **circulatoires**, mais également par la production par le cortex surrénalien de **cortisol** et **d'aldostérone**. En effet, le placenta produit de la *Corticotropin-Releasing-Hormone* ou CRH, augmentant à son tour le taux d'**ACTH** maternel produit par l'hypophyse (9,17).

En résumé, la **production d'hormones surrénaliennes** est **accrue** au cours de la grossesse (17).

La surproduction de **cortisol** et de **progestérone** provoque une **résistance à l'insuline**, avec en parallèle une production d'insulinase par le placenta, ce qui augmente de façon globale le risque de développer un diabète à la suite d'un diabète gestationnel (9).

A la fin de la grossesse, la CRH sécrétée par le placenta participe au **déclenchement** du travail. Les taux élevés **d'estrogènes, de progestérone et d'inhibine** empêchent la synthèse de **LH et de FSH** (17).

En plus des modifications au niveau des différents organes, il est à noter qu'au cours de la grossesse, les modifications physiologiques ainsi que la présence du fœtus et de ses annexes entraînent une possible modification de l'évolution des concentrations des médicaments chez la femme enceinte et donc des modélisations et paramètres pharmacocinétiques de ces médicaments (18).

## **B. Influence de la grossesse sur la pharmacocinétique des médicaments**

Au début de la grossesse, il faut prendre en compte la survenue de **nausées** et **vomissements** lors de l'administration de médicaments par voie orale (17).

### *1. Absorption*

Au niveau gastrique, on aura une **augmentation du temps de remplissage**, un **ralentissement de la vidange** gastrique et une **activité sécrétoire réduite** avec une **augmentation du pH gastrique** (11,18).

Ces modifications auront un impact sur le **processus d'ionisation** des bases et acides faibles. En effet, les formes ionisées de ces composés seront respectivement diminuées et augmentées, ce qui entraîne une augmentation de l'absorption des bases faibles et une diminution de l'absorption des acides faibles(17).

Le ralentissement de la vidange gastrique **réduit le pic de concentration plasmatique** (Cmax), et allonge le temps nécessaire (Tmax) pour atteindre cette valeur (17).

Au total, il résulte de ces modifications une résorption des médicaments qui sera, de manière générale, potentiellement augmentée chez la femme enceinte et donc une augmentation théorique de l'exposition des femmes enceintes aux doses thérapeutiques usuelles. Cependant, cette augmentation théorique est à nuancer avec l'influence des facteurs de premiers passage (dont le premier passage hépatique) qui sont également intensifiés chez la femme enceinte et qui influencent la biodisponibilité des médicaments. L'intensification des effets de premiers passage va ainsi limiter cette augmentation théorique de l'absorption et peut expliquer le peu d'impact clinique de ces modifications sur les concentrations circulantes des médicaments chez la femme enceinte (18,19).

## 2. Distribution

La grossesse entraîne des changements au niveau de la distribution des médicaments car plusieurs mécanismes peuvent être retrouvés :

Tout d'abord la perfusion tissulaire et les débits sanguins sont augmentés. Les médicaments sont donc transportés plus rapidement aux différents organes. Ensuite le volume liquidien corporel est également augmenté (volume d'eau total, volume plasmatique et pression hydrostatique capillaire) et de nouveau volume de distribution sont disponibles (fœtus, annexes, liquide amniotique) (17,18). Cette augmentation de liquide corporel aqueux chez la femme enceinte entraîne une augmentation de la distribution des médicaments hydrophiles (11,17). Cependant, les médias aqueux ne sont pas les seuls touchés par cette augmentation, en effet, une accumulation des graisses accrues pendant la grossesse entraîne également une augmentation de la distribution des médicaments lipophiles. Enfin, l'hémodilution physiologique ainsi que la variation de la protéinémie, notamment de l'albuminémie, entraîne également une augmentation de la fraction libre. Cette fraction libre étant la forme active, diffusible et éliminable, l'augmentation de cette dernière va avoir des répercussions variables en fonction des caractéristiques physico-chimique du médicament sur les concentrations circulantes en médicaments.

**En pratique**, ces modifications se compensent et n'ont, là non plus, aucun impact la plupart du temps (19). Une revue systématique de la littérature publiée en janvier 2023 qui traitait spécifiquement du problème de la pharmacocinétique des pénicillines (l'amoxicilline a un taux de liaison aux protéines plasmatiques d'environ 20%) chez la femme enceinte, qui sera détaillée plus tard, ne montrait pas de nécessité systématique d'ajuster leur posologie (20).

En revanche, plusieurs auteurs prennent l'exemple de la buprénorphine qui est **très lipophile** et **très liée aux protéines plasmatiques**, et qui semble avoir des concentrations plasmatiques diminuées à partir du deuxième trimestre de la grossesse. Ce constat peut justifier une **augmentation de posologie** chez certaines patientes (11,19). La carbamazépine et la phénytoïne sont également citées pour leur taux de liaison important aux protéines plasmatiques et leurs concentrations qui diminuent pendant la grossesse (11,19).

### 3. Métabolisation

Au cours de la grossesse, l'activité métabolique est **augmentée** (11,18).

Le **métabolisme hépatique** de phase I et II est le plus concerné (17).

**Le métabolisme de phase I** peut se résumer à la modification chimique des médicaments par **les cytochromes P450** en vue de leur élimination (oxydation, réduction, hydrolyse...). La majorité de ces cytochromes voit son activité varier pendant la grossesse. Par exemple, l'activité du CYP1A2 sera diminuée au cours des 3 trimestres de grossesse alors que l'activité du CYP3A4 sera augmentée au second et troisième trimestre de grossesse(17,19).

Ce phénomène a pour effet une variation de **la concentration plasmatique** des médicaments substrats de ces cytochromes (19). Ainsi, si une perte d'efficacité du médicament est constatée, il peut être nécessaire **d'augmenter la posologie** pour revenir aux concentrations plasmatiques efficaces et ainsi **compenser la perte de médicament** due à **l'augmentation de l'activité de certains cytochromes P450**, sans oublier de réajuster les posologies après l'accouchement pour éviter un surdosage (quétiapine, aripiprazole, entre autres) (19).

**Le métabolisme de phase II** désigne les réactions de **conjugaison** (glucuronidation, sulfatation, acétylation...) qui visent à rendre le médicament plus **soluble** et faciliter son élimination. **La glucuronidation** est l'une des réactions les plus courantes, catalysée par la famille des UGT, dont l'activité est **augmentée** au cours de la grossesse. Cela **diminue la concentration** des médicaments comme la lamotrigine qui subissent cette réaction, avec un retentissement clinique qui peut être important (parfois dès le premier trimestre), et justifier une **adaptation de posologie** (19).

En pratique, un **dosage plasmatique** peut être proposé à toutes les femmes traitées par lamotrigine dès le désir de grossesse, avec une **valeur de référence** dont on pourra surveiller l'évolution au cours de la grossesse (19).

### 4. Élimination

#### a. Le coefficient d'extraction

Il est à noter que les concentrations plasmatiques évoluent également en fonction du **coefficient d'extraction** de chaque médicament, qui est défini comme **la fraction de**

**médicament présentée au foie ou au rein et éliminée en un seul passage.** Le taux peut être classé comme élevé (>0.7), moyen (0.3-0.7) ou bas (<0.3) (11).

L'effet de la grossesse sur ce coefficient dépend de **3 facteurs : le débit sanguin aux organes qui participent à l'élimination tels que le rein et le foie, la liaison aux protéines plasmatiques, et l'action des enzymes hépatiques.**

- Les molécules ayant un **coefficient d'extraction élevé** (morphine, métoprolol...) ont une biodisponibilité orale diminuée et une clairance hépatique augmentée.
- Les molécules ayant un **coefficient d'extraction faible** (phénytoïne, méthadone...) dépendent de l'action des enzymes pancréatiques, qui est augmentée pendant la grossesse.

Ainsi, par exemple, l'augmentation de la fraction libre des molécules ayant un coefficient d'extraction hépatique faible augmente leur clairance hépatique, tandis que les molécules ayant un coefficient d'extraction élevé sont moins concernées.

#### *a. La clairance*

Il y aura une **accélération de la clairance** de certains médicaments, notamment au **niveau rénal**, ce qui **diminue leur demi-vie d'élimination** et **abaisse les concentrations plasmatiques** de certaines molécules éliminées par voie urinaire (17–19).

Pour certaines molécules, comme le lithium ou le lévétiracétam, dites à **marge thérapeutique étroite** (les concentrations thérapeutiques et toxiques sont proches) il pourra être nécessaire **d'augmenter la posologie** afin d'équilibrer la patiente, tout en revenant à la posologie antérieure à la grossesse après l'accouchement (19).

Un **suivi thérapeutique pharmacologique** est ainsi proposé aux femmes enceintes traitées avec des lithémies mensuelles voire hebdomadaires en fin de grossesse afin d'ajuster les posologies à la fonction rénale (19).

Nous allons maintenant détailler l'impact clinique et les adaptations de posologies parfois nécessaires au cours de la grossesse.

### **C. Impact clinique**

Après avoir vu les changements physiologiques sous un angle théorique, il est pertinent de s'intéresser à leur impact clinique et aux recommandations d'adaptations posologiques qui en découlent.

#### *1. Exemple de cas où des adaptations posologiques sont nécessaires*

Le **Tableau 1** résume les principaux changements physiologiques au cours de la grossesse et leurs conséquences sur la pharmacocinétique, et le

**Tableau 2** rapporte les principales modifications pharmacocinétiques et leurs conséquences pratiques sur une liste non exhaustive de médicaments (19).

**Tableau 1:** Principaux changements physiologiques au cours de la grossesse et leur impact sur la pharmacocinétique des médicaments (19)

| <b>Modifications physiologiques en cours de grossesse</b>                          | <b>Conséquences pharmacocinétiques</b>  |
|--|---|
| Vidange gastrique retardée et augmentation du pH gastrique<br>Nausées vomissements | Absorption altérée des médicaments  |
| Augmentation du volume plasmatique   | Augmentation du volume de distribution des médicaments hydrophiles                |
| Diminution de l'albumine maternelle  | Augmentation de la fraction libre des médicaments surtout pour les acides faibles |
| Modification de l'activité des enzymes CYP 450 et UGT                              | Altération du métabolisme hépatique   |
| Augmentation du débit sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire          | Augmentation de l'élimination rénale  |

**Tableau 2:** Conséquences pratiques des modifications pharmacocinétiques pendant la grossesse sur les médicaments (liste non exhaustive) (19)

| Classes de médicaments              | Médicaments concernés  | Changements pharmacocinétiques pendant la grossesse                          | Conséquences pratiques   |
|-------------------------------------|--|--|--|
| Antiépileptiques                    | Lamotrigine  | ↑de la métabolisation<br>via UGT 1A4   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑des posologies en cours de grossesse parfois nécessaire</li> <li>• Dosages plasmatiques en cours de grossesse à proposer si nécessaire</li> <li>• Réajustement des posologies post-partum</li> </ul> |
|                                     | Lévétiracétam  | ↑de l'élimination rénale   |  |
|                                     | Phénytoïne   | ↑de la métabolisation via CYP2C9   |  |
| Neuroleptiques/anti psychotiques    | Lithium  | ↑de l'élimination rénale   |  |
|                                     | Aripiprazole<br>Quétiapine   | ↑métabolisation via CYP3A4   |  |
| Antidépresseurs ISRS                | Paroxétine,<br>Citalopram,<br>Escitalopram,<br>Fluoxétine,<br>Fluvoxamine,<br>Sertraline,<br>Venlafaxine | ↑de la métabolisation<br>via CYP 2D6<br>++ pour les<br>métaboliseurs rapides |  |
| Traitements de substitution opiacés | Méthadone,<br>Buprénorphine  | ↑de la métabolisation<br>via CYP2D6 et CYP3A4                                |  |

Il est à noter que la période périnatale est une période à risque de décompensation psychiatrique pour les femmes, notamment en raison des **changements physiologiques** évoqués préalablement. On estime même que **85% des femmes souffrant de troubles psychiatriques pendant la grossesse ne reçoivent pas le traitement adéquat**. Ainsi, le suicide reste la **première cause** de mortalité maternelle à partir du 43<sup>ème</sup> jour post-partum, et la 2<sup>ème</sup> cause du 1<sup>er</sup> au 43<sup>ème</sup> jour de l'enfant, soulignant ainsi la nécessité de ne **pas sous-traiter** les patientes présentant des troubles psychiatriques connus avant la grossesse ou se déclarant au cours de celle-ci (19).

Par ailleurs, un **biais de prescription** assez fort existe chez la plupart des praticiens prescripteurs, notamment en raison de **croyances médicales inadaptées** et de la

crainte de la survenue d'**effets indésirables** du médicament sur la grossesse ou sur le fœtus (19).

## 2. Exemples de cas où aucune adaptation posologique n'est nécessaire

La revue de la littérature abordée plus tôt portait sur 32 articles ou études, parmi lesquels 7 donnaient des conseils d'adaptation de posologie **dans certains cas** au deuxième et troisième trimestre de la grossesse, **tel qu'un rapprochement des administrations ou une augmentation des posologies** (20). Selon les auteurs, la diminution de la motilité intestinale et la modification du pH gastrique ainsi que l'augmentation du volume de distribution et du débit de filtration glomérulaire peuvent influencer la pharmacocinétique des pénicillines (20). La revue conclut que les concentrations plasmatiques en pénicillines au deuxième et troisième trimestre de la grossesse peuvent être suboptimales lorsque les posologies standard sont utilisées, notamment vis-à-vis de souches moins sensibles (20).

Concernant spécifiquement l'amoxicilline (associée ou non à l'acide clavulanique), 4 études portant sur les concentrations plasmatiques cibles ont conclu qu'un ajustement posologique n'est pas nécessaire, sauf présence de souche bactérienne moins sensible.

Les auteurs pointaient néanmoins **plusieurs limites** : population cible limitée aux femmes enceintes au deuxième et troisième trimestre de grossesse, pas de prise en compte des comorbidités et de la polymédication, exclusion des grossesses multiples. Enfin, ni les données de sécurité, ni les données de pharmacocinétique de l'exposition du fœtus ne sont prises en compte. Les critères d'évaluation clinique n'ont pas été évalués, les études se limitant uniquement aux concentrations plasmatiques (20).

## 3. Conclusion

Il est à noter que les auteurs des deux revues citées ci-dessus ont insisté sur la nécessité de conduire plus d'études sur les répercussions cliniques des modifications physiologiques chez la femme enceinte. En effet, la modélisation pharmacocinétique seule n'est actuellement pas suffisante en pratique pour appréhender la totalité de ces modifications (19,20).

#### **D. Risque lié à la prise de médicaments au cours de la grossesse**

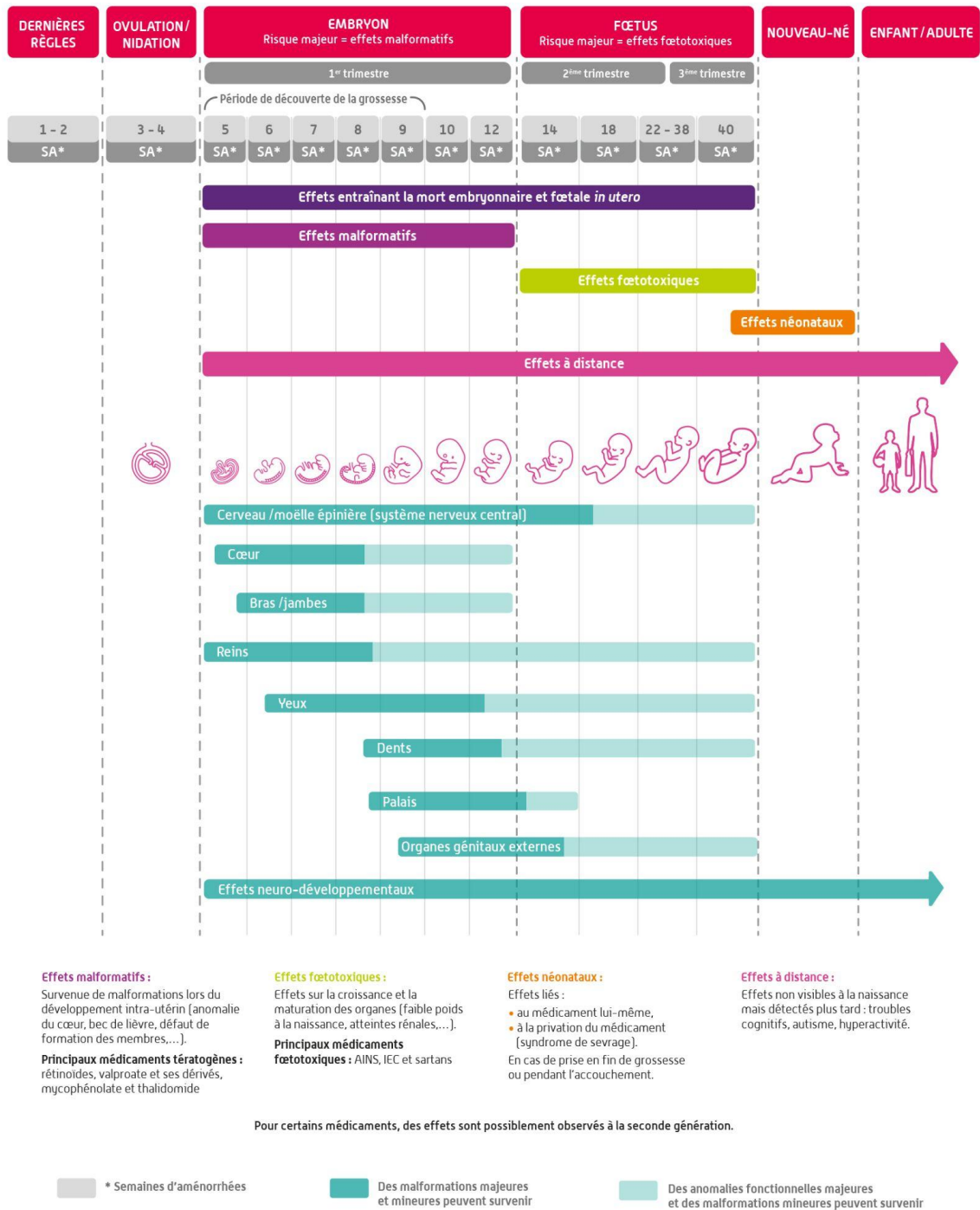
Il est primordial de prendre en compte le risque pour chaque stade de la grossesse (risque tératogène, fœtotoxique et néonatal).

Le risque de malformations congénitales majeures spontanées est de 2% dans les pays développés (18). Certaines pathologies chroniques comme le diabète et l'épilepsie peuvent augmenter le risque de survenue de ces malformations, ce qui invite à considérer avec prudence tout événement indésirable qui semble lié à la prise d'un médicament pendant la grossesse.

Lorsque l'on parle de l'exposition à un médicament, il faut prendre en compte la **période d'exposition**, c'est à dire l'effet immédiat après la prise et la **période d'élimination de l'organisme** qui est de 7 demi-vies pour éliminer environ 99% de la dose administrée. Cette période pouvant être relativement longue, elle a amené à des adaptations dans la conduite à tenir concernant certains médicaments comme l'isotrétinoïne et l'acitrétine qui peuvent présenter un risque persistant même 1 mois et 3 ans respectivement après leur arrêt. Cela implique donc d'avoir une contraception efficace en place durant cette période (18).

On distingue **4 périodes** présentant un risque différent pour le développement d'une grossesse en cas d'exposition à un médicament tératogène (18,21) (**Figure 9**) :

- **De la fécondation au 12<sup>ème</sup> jour de grossesse** : l'œuf ne s'est pas encore implanté, les échanges materno-fœtaux sont faibles, le risque principal est **l'embryolétalité** (fausse couche spontanée). S'il y a prise d'un médicament toxique pour l'embryon, soit il provoquera une fausse couche spontanée, soit la grossesse se poursuivra sans conséquence : **c'est la loi du "tout ou rien"**.
- **Du 13<sup>ème</sup> jour à la 10<sup>ème</sup> semaine** : **période embryonnaire ou de l'organogenèse** : c'est là que **le risque de malformation est maximal**. On peut citer de nombreux médicaments dont l'effet embryotoxique se déclare à cette période : le thalidomide, les rétinoïdes, les anti-vitamine k...
- **De la 10<sup>ème</sup> semaine de grossesse au mois précédent l'accouchement** : c'est la période fœtale ou période de croissance et de maturation des organes. Le risque fœtotoxique est encore significatif pour certaines molécules bien connues comme les AINS, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II.
- **La période qui va de l'accouchement imminent aux premiers jours de vie du nouveau-né** : c'est la **période périnatale**. Le risque est alors par exemple d'avoir un **syndrome de sevrage** s'il y a eu prise de médicaments addictogènes pendant la grossesse.



**Figure 9:** Risques liés à la prise de médicaments en fonction du stade de la grossesse (22)  
Certains cas de malformations liées à la prise de médicaments tératogènes ont par ailleurs donné lieu à des sorties dans les médias et à des ajustements de la législation

### **III. Médicaments tératogènes dans l'actualité**

#### **A. Isotrétinoïne (Roaccutane®)**

L'isotrétinoïne (Roaccutane®), commercialisée par les laboratoires Roche pour le traitement de l'acné sévère, a fait l'objet d'une **attention médiatique particulière** autant en France qu'aux Etats-Unis, à l'origine en raison du risque de survenue de **pensées suicidaire avec passage à l'acte** (23).

En ce qui concerne l'**aspect tératogène** de l'isotrétinoïne, ce dernier est décrit **dès 1983**, soit environ **un an après sa mise sur le marché** : 12 cas d'anomalies constatées au cours de la grossesse sont soumis à la FDA 10 mois après sa commercialisation. **En 1988**, la FDA estime à environ **1000** le nombre de **syndromes polymalformatifs liés à une exposition *in-utero* à l'isotrétinoïne**, l'essentiel des cas ayant été rapportés aux USA et au Canada (24).

L'embryopathie liée à l'acide rétinoïque inclus les symptômes suivants (25,26) :

- **Anomalies du système nerveux central** : hydrocéphalie, malformations ou anomalies cérébelleuses ;
- **Anomalies du visage et de la face** : dysmorphie faciale, anomalies de l'oreille externe (absence d'oreille externe, conduit auditif externe petit ou absent) ;
- **Anomalies des yeux** : microphthalmie ;
- **Anomalies du thymus et de la glande parathyroïde** ;
- **Anomalies du système cardiovasculaire** : anomalies conotruncales telles que tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, communications intraventriculaires.

En France, les dernières actualités concernent la mise en lumière du risque de **troubles neurodéveloppementaux sans malformation associée** chez l'enfant à naître dont la mère a été exposée au cours de la grossesse (27). Ce risque (relevé depuis 2021) est actuellement en cours d'investigation, bien qu'il ne soit **pas confirmé au niveau européen**.

L'ANSM insiste sur le fait que l'absence de malformation visible à l'échographie ou à la naissance **ne garantit pas** que l'enfant ne souffrira pas de troubles neurodéveloppementaux, à type de retard mental ou des fonctions motrices (27).

En ce qui concerne la législation appliquée à la prescription et à la délivrance de l'isotrétinoïne par voie orale afin de prévenir le risque de grossesse accidentelle sous isotrétinoïne, l'ANSM a mis en place de nombreuses ressources à destination des patientes et des professionnels de santé, récapitulés dans le

**Tableau 3** (Le Programme de Prévention Grossesse sera détaillé dans la partie III. A.) :

**Tableau 3:** Ressources disponibles pour les professionnels de santé et les patientes concernant la prévention des effets tératogènes de l'isotrétinoïne par voie orale (26)

| <b>Pour les professionnels de santé</b>   | <b>Pour les patientes</b>  |
|---|--|
| Guide à destination du médecin pour la prescription d'isotrétinoïne, alitrétinoïne, et d'acitrétine par voie orale ( <b>Annexe 6</b> )  | Brochure destinée aux patient(e)s ( <b>Annexe 2</b> )  |
| Courrier de liaison entre le dermatologue et le médecin en charge du suivi et/ou renouvellement du traitement ( <b>Annexe 3</b> )       | Carte patiente pour la patiente traitée par isotrétinoïne orale ( <b>Annexe 5</b> )  |
| Courrier de liaison entre le dermatologue et le professionnel de santé en charge de la contraception de la patiente ( <b>Annexe 4</b> ) | Formulaire d'accord de soins pour les patientes traitées par isotrétinoïne (28)  |
| Guide pharmacien pour la délivrance d'isotrétinoïne, d'alitrétinoïne, et d'acitrétine par voie orale ( <b>Annexe 7</b> )                | Deux vidéos sur les effets indésirables majeurs liés à l'isotrétinoïne par voie orale, disponibles en flashant le QR code sur les boîtes d'isotrétinoïne : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isotrétinoïne orale : troubles psychiatriques et risques en cas de grossesse (28)</li> <li>• Isotrétinoïne orale : contraception obligatoire (29)</li> </ul> |
| Page Meddispar rappelant les conditions de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne par voie orale (30)                         |  |

Deux pages du carnet de suivi remis à la patiente lui rappellent donc les effets tératogènes possibles sous traitement par isotrétinoïne, les modalités pour venir renouveler son traitement chez le médecin (test de grossesse sanguin 3 jours avant la consultation), puis pour venir chercher son traitement à la pharmacie (7 jours à partir de la date de prescription).

Une page sert à noter les résultats de la prise de sang avec la date à laquelle elle a été effectuée, avec une partie pour le médecin qui devra mettre la date de prescription

et son cachet, et une partie pour le pharmacien qui devra mettre son cachet, la date de délivrance et le nom de la spécialité délivrée.

**Pour rappel**, voici les points importants pour la délivrance d'isotrétinoïne par voie orale à une patiente en âge de procréer (30) :

- **La prescription initiale est réservée aux dermatologues** pour tous les patients, et le **renouvellement est possible par tout médecin**. Le patient doit alors présenter la prescription initiale en même temps au pharmacien ;
- Le médicament nécessite une **surveillance particulière** pendant le traitement qui est effectuée par le médecin (risques de tératogénicité, de troubles psychiatriques, de troubles lipidiques et d'augmentation des transaminases et d'hépatite) ;
- **La prescription est limitée** à 1 mois de traitement ;
- **Un test de grossesse** doit être effectué dans les 3 jours qui précèdent la prescription, et la délivrance doit avoir lieu dans les 7 jours qui suivent la prescription ;
- La délivrance ne peut avoir lieu que si toutes les informations synthétisées dans le **Tableau 4** figurent dans le carnet-patient :

**Tableau 4:** Mentions obligatoires pour la délivrance d'isotrétinoïne par voie orale (30)

| <u>Lors de la première prescription :</u>  | <u>Lors des prescriptions suivantes :</u>  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Signature de l'accord de soins et de contraception.</li><li>- Mise en place d'au moins une méthode de contraception efficace depuis au moins un mois.</li><li>- Evaluation du niveau de compréhension de la patiente.</li><li>- Date du test de grossesse (hCG plasmatiques)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Poursuite d'une contraception efficace</li><li>- Evaluation du niveau de compréhension de la patiente.</li><li>- Date du test de grossesse (hCG plasmatiques).</li></ul> |

## **B. Thalidomide (Contergan®)**

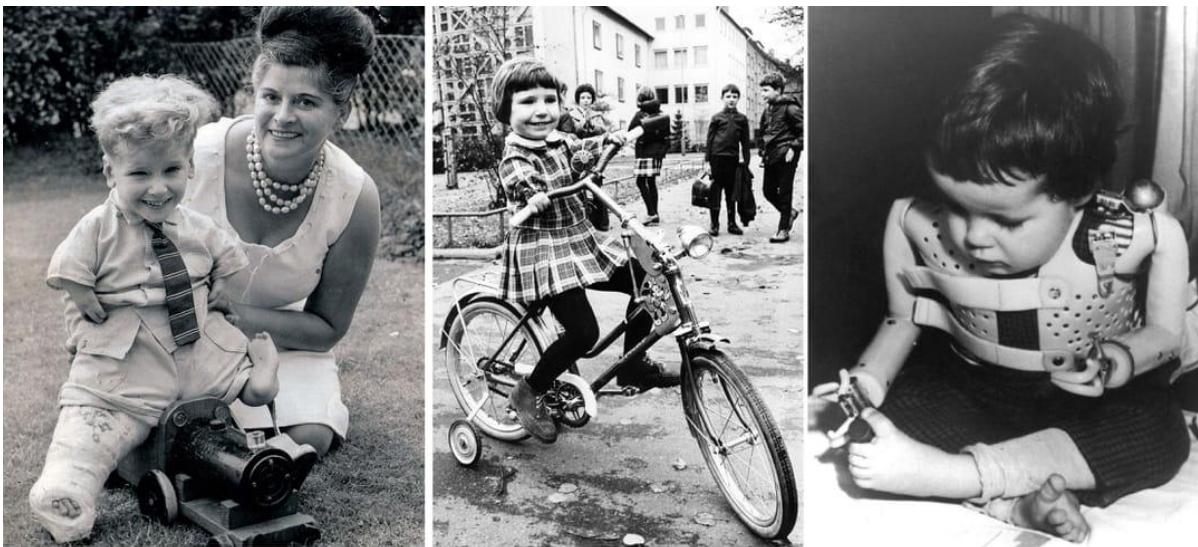
Ce médicaments est commercialisé en **1956** comme **antitussif** puis **antiémétique** sous le nom de Contergan® et délivré y compris chez la femme enceinte. Le

thalidomide serait responsable de plus de **10 000 cas de malformations**, touchant en particulier les organes suivants (25,31) (**Figure 10**) :

- **Phocomélie** (malformation congénitale consistant en une hypoplasie ou une aplasie située à la racine du membre) ;
- **Les yeux** ;
- **Les oreilles** ;
- **Le système cardiovasculaire** ;
- **Le système digestif** ;
- **La colonne vertébrale** ;

Ces malformations sont survenues chez des enfants dont la mère avait été traitée par Thalidomide au cours de la grossesse (25,31,32). À l'époque, la molécule avait pourtant été **testée sur des rongeurs**, mais les tests standards ne se faisaient **pas encore sur des animaux en gestation**. C'est pourquoi ses effets tératogènes n'avaient pas été détectés. Peu après le scandale, des tests ont été effectués chez des lapines gestantes, montrant les mêmes malformations que chez l'humain (33).

Un bon nombre de ces cas a été recensé à partir de 1961, ce qui a mené à la **promulgation en 1962 de la loi "Federal food, drug and cosmetic act"**, et en particulier de l'amendement Keffauver-Harris qui oblige les fabricants à prouver l'efficacité et la sécurité de leurs produits avant leur commercialisation (34).



**Figure 10:** Photos d'enfants victimes du Thalidomide (Royaume-Uni & Allemagne) © Paul Cooper / Rex Featu/REX/SIPA/ AP

Aujourd'hui, il est encore utilisé en France (Thalidomide BMS) pour ses propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices et potentiellement antitumorales dans les indications suivantes (35) :

- Aphotose sévère réfractaire ;
- Erythème noueux lépreux ;
- Érythème polymorphe majeur récidivant et récurrent subintrait ;
- Infiltration lymphocytaire cutanée de Jessner et Kanof ;
- Lupus érythémateux cutané réfractaire ;
- Maladie de Behçet, manifestations cutané-muqueuses ;
- Maladie de Crohn sévère chez l'enfant > 6 ans, traitement de deuxième intention ;
- Myélome multiple.

Il s'agit désormais d'un médicament à **dispensation hospitalière**, faisant l'objet d'un

**Programme de Prévention de la Grossesse (35,36) :**

- La **prescription initiale** est **hospitalière restreinte** aux hématologues, oncologues et cancérologues ;
- Le **renouvellement** est **restreint** ;
- Une méthode de **contraception** fiable doit être démarrée au moins 1 mois avant le début du traitement, et jusqu'à 1 mois après l'arrêt de celui-ci pour les femmes et 7 jours pour les hommes ;
- Un **test de grossesse négatif de moins de 3 jours** est nécessaire à chaque délivrance, et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement ;
- Un **accord de soins** est nécessaire et un **carnet** est remis au patient ;
- Le **délai** entre prescription et délivrance est de 7 jours ;
- La délivrance se fait sous réserve de vérification de la signature **de l'accord de soins** et du **carnet de suivi** du patient.

### **C. Diéthylstilbestrol (DES) (Distilbène®)**

Prescrit à environ **10 millions de femmes entre 1940 et 1970** qui souhaitaient tomber enceintes et à risque de fausse couche, on découvrit l'effet néfaste de l'exposition des mères et *in utero* de leurs enfants au DES, et notamment des conséquences sur la **santé reproductive** de ces derniers (37,38) (**Tableau 5**).

**Tableau 5:** Conséquences sur la santé de la 2<sup>ème</sup> génération exposée *in utero* (hors pathologies cancéreuses) (37)

| Deuxième génération  |  |
|--|--|
| Filles DES   | Garçons DES  |
| Adénose cervico-vaginale*  | Kystes épидидymaires*  |
| Anomalies cervico-vaginales (hypoplasie* du col utérin)          | Anomalies testiculaires à type<br><i>d'hypotrophie* testiculaire</i> |
| Anomalies utérines (utérus en forme de T, hypoplasie utérine...) | Cryptorchidie  |
| Anomalies des trompes  |  |
| Troubles de l'ovulation*   |  |
| Atteintes du col avec anomalies de la glaire cervicale*          |  |
| Grossesses extra-utérines  |  |
| Fausses couches précoces et tardives                             |  |
| Accouchements prématurés   |  |
| Hémorragie à la délivrance                                       |  |

En effet, le DES est considéré comme un **perturbateur endocrinien**, notion définie selon l'**OMS** comme : “une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations” (38).

En ce qui concerne les **femmes exposées pendant leur grossesse (première génération)**, on observe une augmentation du risque de **cancer de l'endomètre** pour les femmes traitées pour une dysgénésie gonadique et les symptômes de la ménopause. En ce qui concerne le **cancer du sein**, une association a été suggérée mais cette association peut être biaisée par une surveillance accrue chez ces femmes (38).

Des relations entre exposition au DES et **cancers des ovaires et du col utérin** ont également été mises en évidence, mais les données actuelles ne permettent pas de conclure sur la cancérogénicité du DES (38).

En ce qui concerne les **enfants des femmes exposées (2<sup>ème</sup> génération)**, une association positive avec le **cancer du vagin** a été démontrée pour la première fois aux Etats-Unis en **1971**. On estime qu'en France, 160 000 enfants ont été exposés *in utero* au DES (38).

Il est à noter qu'en ce qui concerne les pathologies cancéreuses, l'exposition au DES *in utero* chez les filles-DES 2<sup>ème</sup> génération est associée aux cancers du **vagin** et du **col utérin**. Le risque de cancer du sein a été étudié mais les résultats sont contradictoires (37).

**Enfin, la troisième génération** est concernée par des problèmes de naissances prématurées. A ce jour, aucune association n'a été mise en évidence avec des anomalies de l'appareil génital des filles (37).

Ainsi, le DES aura permis d'explorer la problématique des **perturbateurs endocriniens**, et ce sur **plusieurs générations** d'individus exposés.

#### **D. Le valproate de sodium et ses dérivés (Dépakine®)**

Commercialisé depuis **1967**, l'acide valproïque est un **traitement majeur de l'épilepsie** et des **troubles bipolaires** qui a fait l'objet d'une étude sur son utilisation au cours de la grossesse dont le rapport a été publié le 24 août 2016 par le **Pôle Epidémiologie des produits de santé** (Direction scientifique et stratégie européenne), **l'ANSM et le Département d'études en santé publique de la Caisse nationale de l'assurance maladie**. Il s'agit d'une **étude de cohorte rétrospective** qui a été menée afin de connaître le **degré d'exposition** des femmes enceintes au valproate de sodium, ainsi que son **évolution au cours du temps, les modalités de la prescription, le devenir de la grossesse, etc.** Le pourcentage d'effets tératogènes n'a pas été évalué par cette étude, mais elle montre que 9000 enfants ont été exposés entre 2007 et 2014 (39).

Les malformations les plus courantes sont (40) :

- **Anomalies de fermeture du tube neural ;**
- **Dysmorphies faciales ;**
- **Fentes au niveau des lèvres et du palais ;**
- **Craniosténoses ;**
- **Malformations cardiaques, rénales et urogénitales ;**
- **Anomalies des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) ;**
- **Syndromes poly-malformatifs touchant diverses parties du corps.**

Cette étude a mené à un renforcement du plan d'action de mars 2016 par Marisol Touraine, avec notamment les points suivants (39) :

- Un **pictogramme** apposé sur les boîtes pour avertir du danger de son utilisation au cours de la grossesse ;
- La création d'un **système d'alerte dans les logiciels** d'aide à la prescription et à la dispensation ;
- La poursuite de l'information des patientes et la communication avec les professionnels de santé ainsi que des études en cours.

Finalement, en **juillet 2017**, l'ANSM a décidé de **contre-indiquer** l'utilisation du valproate de sodium **chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir**, dans le cadre du traitement des **épisodes maniaques** et des **troubles bipolaires**, face à un nombre de femmes exposées encore trop important (décision entérinée par l'EMA le 31 mai 2018) (41,42).

Cette interdiction s'accompagne de la mise en place d'un **nouveau pictogramme** "VALPROATE + GROSSESSE = INTERDIT" sur les boîtes, blisters, sachets et flacons des spécialités à base de valproate, et une **carte patiente** est intégrée aux boîtes (**Figure 11**).

#### Trouble bipolaire



#### Epilepsie



**Figure 11:** Pictogramme apposé sur les boîtes de Dépakote® et Dépakine®

L'ANSM met à disposition des professionnels de santé et des patientes les ressources suivantes sur son site internet :


**Tableau 6:** Ressources mises à disposition des professionnels de santé et des patient(e)s sur le site internet de l'ANSM (42)

| Pour les professionnels de santé                     | Pour les patient(e)s  |
|--|---|
| Guide destiné aux professionnels de santé (40)       | Des brochures d'information pour les patients et les patientes susceptibles d'avoir des enfants (43) ( <b>Annexe 12, Annexe 13</b> )  |
| Feuillet destiné aux pharmaciens ( <b>Annexe 8</b> ) | Une attestation d'informations partagée qui remplace l'accord de soins* préexistant (destiné aux femmes uniquement jusqu'alors) au 06/01/2025 pour les patients et les patientes** ( <b>Annexe 10, Annexe 11</b> ) (43) |
|  | Les cartes patient(e)s ( <b>Figure 12, Figure 13</b> )  |

\*Le formulaire annuel d'accord de soins (version 07/12/2023) reste valide jusqu'au terme de son année de validité pour les patientes en cours de traitement (43)

\*\*Pour les femmes, cette attestation doit être cosignée par la patiente et le médecin spécialiste à l'instauration puis chaque année, tandis que pour les hommes, elle doit être cosignée par le patient et le médecin spécialiste à l'instauration du traitement, puis à chaque réévaluation du traitement (minimum une fois par an) par tout médecin (43)

**VALPROATE : CARTE POUR LES PATIENTES**



**Filles et femmes traitées par valproate pouvant avoir des enfants**


- Le valproate est un médicament efficace utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires.
- Le valproate pris par la mère entraîne environ 11 % de cas de malformations graves et jusqu'à 30 à 40 % de cas de troubles graves du développement et du comportement chez l'enfant à naître tels que l'autisme, les troubles psychomoteurs, troubles du langage ou troubles de l'attention.
- Utilisez toujours et sans interruption au moins un moyen de contraception efficace.
- Si vous êtes enceinte ou pensez l'être : consultez immédiatement votre médecin spécialiste.
- Consultez votre médecin spécialiste au moins 1 fois par an pour réévaluer la nécessité de poursuivre votre traitement et signez ensemble annuellement l'attestation d'information partagée.
- N'arrêtez jamais le valproate sans avis médical, au risque d'aggraver votre état de santé.
- N'arrêtez pas votre contraception de vous-même si vous envisagez d'avoir un enfant, parlez-en à votre médecin spécialiste.
- Lisez attentivement la notice et la brochure remise par votre médecin.

**Gardez cette carte pendant toute la durée du traitement pour être informée**  
 Pour tout effet indésirable, déclarez-le sur le portail : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

décembre 2024 - document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

**Figure 12:** Carte pour les patientes à destination des filles et femmes susceptibles d'avoir des enfants et traitées par valproate de sodium

**VALPROATE : CARTE POUR LES PATIENTS**



**Adolescents et hommes traités par valproate pouvant avoir des enfants**

- Le valproate est un médicament efficace utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires.
- Le valproate pris par le père dans les 3 mois précédant la conception entraîne un risque potentiel de troubles du développement mental et/ou moteur chez environ 5 % des enfants.
- Discutez avec votre médecin de la mise en place d'une contraception efficace pour vous et votre partenaire pendant le traitement et pendant les 3 mois après son arrêt.
- Ne faites pas de don de sperme au cours de votre traitement et 3 mois après son arrêt.
- Consultez votre médecin régulièrement pour réévaluer la nécessité de poursuivre votre traitement et signez ensemble annuellement l'attestation d'information partagée.
- N'arrêtez jamais le valproate sans avis médical, au risque d'aggraver votre état de santé.
- N'arrêtez pas votre contraception de vous-même si vous envisagez d'avoir un enfant, parlez-en à votre médecin spécialiste.
- Lisez attentivement la notice et la brochure remise par votre médecin.

**Gardez cette carte pendant toute la durée du traitement pour être informé**  
 Pour tout effet indésirable, déclarez-le sur le portail : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

décembre 2024 - document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

**Figure 13:** Cartes pour les patients à destination des hommes susceptibles d'avoir des enfants traités par valproate de sodium

Enfin, les spécialités suivantes à base de valproate font partie d'un Programme de Prévention des Grossesses (PPG) (41,43) (**Figure 14**) dont les modalités sont les suivantes :

- La **primo prescription** est **réservée** aux neurologues et aux pédiatres ;
- Le **renouvellement** est possible par **tout prescripteur** pour une durée de 1 an ;
- 1 ou 2 méthodes de **contraception** sont nécessaires, et ce jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement ;
- Un **test de grossesse** doit être fait avant de démarrer le traitement, puis est recommandé tous les mois pendant la durée de celui-ci ;
- Un test de grossesse doit être fait 1 mois après l'arrêt du traitement.

En ce qui concerne le pharmacien d'officine, les points importants à vérifier avant toute délivrance sont les suivants (

**Annexe 8 : VALPROATE ET DÉRIVÉS - Feuillelet pharmacien**

) :

- Pour les femmes en âge de procréer : **ordonnance initiale** d'un neurologue ou d'un psychiatre ou d'un pédiatre datant de moins d'un an ;
- **Attestation d'informations partagée** dûment complétée et signée par le patient ou la patiente ou son représentant légal et le médecin prescripteur ;
- Remise de la **carte patient** (à l'intérieur de la boîte) ;
- S'assurer que le patient ou la patiente a la **brochure d'information** ;
- **Cas particulier** : dans le cadre d'une stérilité définitive, seul le volet 1 de l'attestation doit être présenté.

Ainsi, le pharmacien d'officine a un **rôle central** à jouer dans la **prévention** des effets tératogènes et fœtotoxiques en tant que professionnel de santé ayant une place particulière dans le circuit de dispensation du médicament.

## IV. Rôle du pharmacien d'officine dans la sécurisation de la prise médicamenteuse

### A. Le programme de Prévention des grossesses

Le **Programme de Prévention des Grossesses** consiste, pour la patiente qui va recevoir un traitement dont on sait qu'il présente un risque tératogène avéré, à signer un **accord de soins** avec le médecin prescripteur qui doit lui remettre **toutes les informations nécessaires** concernant les effets potentiels, les modalités de prescription, de renouvellement et le délai pour se rendre au cabinet puis à la pharmacie pour récupérer son traitement (36).

Il doit également l'informer sur les obligations qui concernent chaque médicament en matière de **contraception**, de **test de grossesse** à réaliser le cas échéant pour écarter le risque au moment de la prescription et de la délivrance du médicament.

Le pharmacien doit alors s'assurer que la patiente a bien compris le principe du programme et tamponner son carnet de suivi, y ajouter la date du jour de la délivrance à côté du taux de béta-HCG qui doit être négatif.

Un tableau disponible sur le site internet de l'ANSM résume les détails du PPG pour les médicaments concernés par cette mesure, et notamment (**Figure 14**) :

- Le **nom du principe actif** et le **nom de la spécialité princeps** ;
- Son ou ses **indication(s)** ;
- Si la **prescription initiale est restreinte**, et pour **quelles spécialités** ;
- Si le **renouvellement** est restreint, et pour **quelle durée** ;
- Le nombre et la durée des **méthodes de contraception** nécessaires avant, pendant et après la fin du traitement, pour **les femmes et les hommes** ;
- Si un **test de grossesse négatif** est nécessaire avant, pendant et/ou après la fin du traitement ;
- Si un **accord de soins** est nécessaire ;
- Si un **guide/carnet patient** est nécessaire ;
- Les délais entre prescription et délivrance, et si le pharmacien doit vérifier que le test de grossesse est négatif avant de délivrer le traitement ;
- Si d'autres vérifications sont nécessaires.

| Principe Actif | Principes/ Nom commercial | Indication   | Prescription initiale | Renouvellement             | Contraception           |                                |                       |                             |                       |                             | Test de grossesse              |                            |                                   | Accord de soin | Guide/ carnet patient | Délivrance                                  |  |   |
|----------------|---------------------------|--|-----------------------|----------------------------|-------------------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------|-----------------------|---|--|---|
|                |                           |  |                       |                            | Femme                   |                                |                       | Homme                       |                       |                             | avant de débuter le traitement | pendant le traitement      | après l'arrêt du traitement       |                |                       | Délais max entre prescription et délivrance | Vérification test de grossesse négatif | Autre vérification  |
|                |                           |  |                       |                            | Nombre de contraception | Avant de débuter le traitement | Pendant le traitement | Après l'arrêt du traitement | Pendant le traitement | Après l'arrêt du traitement |                                |                            |                                   |                |                       |   |  |   |
| Acitrétine     | Soriatane®                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Psoriasis sévère</li> <li>• Dermatoses (troubles sévères de la kératinisation)</li> <li>• Lichen-plan sévère</li> </ul> | Dermatologue          | Non restreint pendant 1 an | 1 ou 2                  | 1 mois                         | oui                   | 3 ans                       | -                     | -                           | ≤ 3 jours                      | tous les mois (recommandé) | tous les 1 à 3 mois pendant 3 ans | oui            | oui                   | 7 jours                                     | oui                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carnet patient</li> <li>• Délivrance &lt; 30 j</li> <li>• Contraception</li> <li>• Compléter la carte patiente</li> <li>• Avertir de la CI de la prise d'alcool</li> </ul> |

**Figure 14:** Tableau issu du site de l'ANSM récapitulant les détails du PPG pour l'Acitrétine

## **B. L'entretien pharmaceutique**

L'entretien pharmaceutique destiné aux femmes enceintes peut être réalisé en **pharmacie d'officine** depuis **novembre 2022** (44).

Son but est de **prévenir** le risque de consommation d'un médicament ou d'un produit tératogène au cours de la grossesse en **sensibilisant** la patiente à ces risques et en faisant le point sur sa consommation de médicaments et de produits de santé (y compris aromathérapie, phytothérapie...).

Il est à noter que tous les outils qui peuvent servir à communiquer sur la campagne de l'ANSM sont disponibles sur le site du CESPHEM (45). Tous sont cités dans le **Tableau 7**.

### Déroulement de l'entretien

- Le recrutement** : Même si le pharmacien est le seul membre de l'équipe autorisé à mener les entretiens, les préparateurs doivent être sensibilisés à la réalisation des entretiens réalisables à l'officine. Le recrutement peut se faire directement au comptoir, auprès par exemple d'une patiente qui exprime un désir d'enfant, qui achète un test de grossesse ou d'ovulation, sinon au cours de la grossesse, au moment de la délivrance de vitamine B9, etc... Il est également possible de mettre les affiches qui concernent l'entretien au rayon bébé par exemple (44) (**Figure 15**).
- La préparation** : Si l'entretien est réalisé au comptoir au moment où le pharmacien le propose, il n'y a qu'à préparer les documents à remettre à la patiente (voir ci-dessous). Si la patiente n'a pas le temps ou que le pharmacien n'est pas disponible, fixer un rendez-vous permet de demander à la patiente de préparer la liste des médicaments (y compris les produits dits « naturels » : phytothérapie, homéopathie, ...) pour le rendez-vous. En tous les cas, il est nécessaire de consulter le Dossier Pharmaceutique de la patiente en amont grâce à la carte vitale.
- Les points à aborder** : Le pharmacien peut s'appuyer sur le guide URPS Pays de la Loire (**Annexe 9**) et sur la fiche pratique de l'ANSM (**Annexe 17**). Il faudra aborder les médicaments que la patiente prenait avant le début de la grossesse, ceux qu'elle peut être amenés à prendre au cours de la grossesse, et sensibiliser aux risques de l'automédication, y compris en ce

qui concerne les traitements dits « naturels » : phytothérapie, homéopathie (la seule qui présente une innocuité prouvée tout au long de la grossesse). Il faudra rappeler à la patiente de ne pas prendre de traitement sans l'avis de son médecin, de son pharmacien ou de sa sage-femme. Une autre thématique qui peut être abordée au cours de l'entretien est la vaccination (anti grippale, anti-SARS-cov2, anti coquelucheuse) (**Annexe 9**), y compris pour le conjoint et l'entourage. Le nécessité du sevrage alcoolique et tabagique pourra être abordée si nécessaire (y compris pour le tabagisme passif).

- d. **Les documents à remettre** : La plaquette (**Annexe 15**) et la brochure d'information (Erreur ! Source du renvoi introuvable.) sont à remettre obligatoirement à la patiente à la fin de l'entretien. Un mail doit obligatoirement être envoyé à la patiente à la fin de l'entretien sur son espace numérique en santé avec un lien vers le dossier « Grossesse en bonne santé » du site internet Ameli.fr (46).
- e. **La facturation** : L'acte est facturé 5€ avec le code acte EFE. Il doit être facturé seul. Il est pris en charge à 70% avant le 6ème mois de grossesse, et à 100% au-delà grâce à l'assurance maternité.

L'entretien pharmaceutique est un des éléments de la campagne de l'ANSM qui concerne la prévention chez les femmes enceintes.

### **C. La Campagne d'information de l'ANSM**

De son côté, l'ANSM conduit une **campagne de sensibilisation** aux risques tératogènes qui va dans le même sens, ce qui permet une complémentarité d'action entre les agences de santé publique et le pharmacien d'officine (22,47).

La campagne de l'ANSM repose sur une signature : "Enceinte, les médicaments, c'est pas n'importe comment !", avec un **double objectif** : d'une part **sensibiliser les femmes, leur entourage et les professionnels de santé** sur les risques liés aux médicaments au cours de la grossesse, et d'autre part **inciter les femmes au dialogue avec les professionnels de santé** (47).

Avec cette campagne, l'ANSM souhaite faire passer **4 messages clés** (47) :

- Préparer sa grossesse avec son médecin ou sa sage-femme ;
- Ne pas faire d'automédication ;
- Ne pas arrêter seule son traitement ;
- Informer tous les professionnels de santé consultés.

Avec, disponible sur le site internet, un lien vers un dossier thématique avec des ressources dédiées au grand public et aux professionnels de santé :

**Tableau 7:** Outils d'information à destination du grand public et des professionnels de santé (22)

|                       | <b>Pour le grand public</b>  | <b>Pour les professionnels de santé</b>   |
|-----------------------|--|---|
| Consulter et imprimer | Affiche ( <b>Figure 15</b> )   | Dépliant destiné aux professionnels de santé ( <b>Annexe 16</b> )   |
|                       | Brochure d'information ( <b>Annexe 14</b> )  | Fiche pratique pharmacien ( <b>Annexe 17</b> )  |
|                       |  | Un résumé des PPG ( <b>Figure 14</b> )  |
|                       | Dépliant à mettre dans la poche ( <b>Annexe 15</b> )   | Affiche ( <b>Figure 15</b> )  |
| Ecouter               | Médicaments pendant la grossesse, le podcast pour tout savoir : <ul style="list-style-type: none"> <li>• partie 1 (48)</li> <li>• partie 2 (49)</li> </ul> |   |
| Regarder              | Une vidéo pédagogique détaillant les "4 règles d'or" (50)  | Partage d'expérience de Dr Sylvain BOUQUET, médecin généraliste (51)<br>2 vidéos avec Marianne Benoit TRUONG CANH, présidente du Conseil national de l'Ordre des Sage-femmes (52,53)<br>Partage d'expérience sur l'automédication et la grossesse avec Stéphane TELLEZ, pharmacien (54) |
|                       | Vidéo de Dr Sylvain BOUQUET, médecin généraliste (55)  |   |

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | <p>3 Vidéos avec Marianne Benoit TRUONG CANH, présidente du Conseil national de l'Ordre des Sage-femmes (56-58)</p>   |  |
|  | <p>Vidéo sur l'automédication avec Stéphane TELLEZ, pharmacien (54)</p>   |  |
|  | <p>Témoignage de Nathalie ORTI, maman d'un enfant atteint de troubles du développement et membre de l'APESAC (59)</p> |  |
|  | <p>Témoignage de Flore-Anne de Beaudinière, présidente de l'association France Cardiopathies Congénitales (60)</p>    |  |

ansm

# Enceinte, les médicaments, c'est pas n'importe comment !



Certains médicaments comportent des risques pour votre santé et celle de votre enfant.

**Parlez-en à votre médecin, pharmacien, sage-femme ou tout professionnel de santé.**



Pour en savoir plus, rendez-vous sur [medicamentsetgrossesse.fr](http://medicamentsetgrossesse.fr)



Figure 15: Affiche "Les médicaments, c'est pas n'importe comment !"

Au-delà des campagnes de prévention mises en place par les autorités de santé, les laboratoires pharmaceutiques sont également concernés par des obligations réglementaires visant à réduire le risque d'accident tératogène ou fœtotoxique.

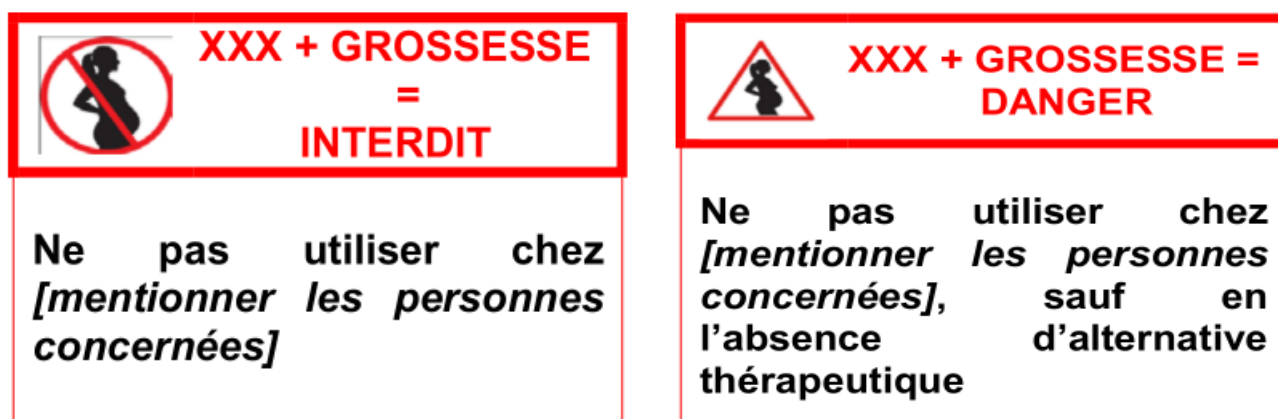
#### **D. Les pictogrammes sur les boîtes de médicaments**

##### *1. L'avis du CRAT*

Suite à l'affaire du valproate de sodium évoquée plus tôt, une **évolution de la législation a eu lieu** (Arrêté du 5 mai 2017), imposant la présence de nouveaux pictogrammes « **Grossesse = interdit** » ou « **Grossesse = Danger** » sur les boîtes de médicaments présentant un effet tératogène ou fœtotoxique mentionné dans les RCP (61) (**Figure 16**).

Le CRAT a publié un article mettant en garde les professionnels de santé et les autorités sur **les conséquences de cette évolution**, avec des raisons parfois floues de décider de mettre l'un ou l'autre et des **conséquences qui peuvent être délétères** sur la femme enceinte (62).

En effet, l'article précise que seulement 10% des spécialités mises sur le marché ont un effet fœtotoxique ou tératogène avéré, alors que 60 à 70% des boîtes verront leur présentation évoluer avec un pictogramme qui n'a donc pas lieu d'être (62).



**Figure 16:** Pictogrammes de l'arrêté du 5 mai 2017

## 2. Évaluation de l'intérêt des pictogrammes relatifs à la grossesse

Une étude descriptive menée en 2019 sur 281 femmes enceintes ou en âge de procréer par le CHU d'Amiens avait pour but d'évaluer leurs connaissances de ces nouveaux pictogrammes, leur avis et l'interprétation qu'elles en faisaient (63).

Elle a démontré que sur les 145 femmes enceintes qui avaient répondu à l'enquête, 90 avaient une prescription médicamenteuse, et parmi elles, 59 (65.5%) avaient limité leur consommation de médicaments et 16 (18%) avaient arrêté d'elle-même un médicament qui leur paraissait « dangereux » (dont 10 à qui le traitement était prescrit pour une pathologie au long cours), 6 femmes n'en ont jamais parlé à leur médecin (dont 3 patientes traitées pour une pathologie chronique). **Dans 3 cas, la raison de l'arrêt est la présence du pictogramme sur la boîte de médicament.**

L'étude a montré que 263 femmes (soit 93.6%) avaient des **connaissances erronées ou incomplètes sur les pictogrammes grossesse**. En revanche, 198 (70%) d'entre elles estimaient que les pictogrammes **sécurisaient la prise médicamenteuse**.

Fait marquant, l'étude avait révélé que 39 femmes avaient reçu un conseil spontané par les professionnels de santé. Certaines ont cherché des informations par elle-même, *via* la notice ou internet (site du CRAT et AlloDocteur).

Les auteurs insistent en conclusion sur quelques points importants :

- Le **faible niveau de connaissance** des pictogrammes ;
- Ce qui mène à des **comportements inappropriés** face à eux (77.2% avaient indiqué qu'en présence d'un pictogramme grossesse sur la boîte d'un médicament, elles l'arrêteraient avant d'avoir l'avis médical) ;
- Certaines pathologies non ou mal traitées peuvent avoir des **conséquences délétères** sur la grossesse ;
- L'apposition des pictogrammes sur certaines spécialités **ne semble pas justifiée** (exemple de l'acide acétylsalicylique, à dose anti-agrégante plaquettaire, recommandé chez les femmes ayant des antécédents obstétricaux mais contre-indiqués au-delà de 24 SA à une posologie >100mg/j et qui voit le pictogramme « interdit » figurer sur sa boîte).
- Chaque détenteur d'AMM choisit ou non d'apposer le pictogramme sur son conditionnement externe, ce qui peut donner lieu à un **manque d'harmonisation** (exemple du Contramal® et Topalgic® de laboratoires différents, et qui n'ont pas le même pictogramme).

Ces résultats corroborent ceux de notre étude menée au Centre Antipoison de Lille que nous détaillerons dans la partie suivante, dans le sens où de nombreuses femmes ont contacté le Centre Antipoison en raison de la présence de ce pictogramme sur une boîte de médicament qu'elles avaient consommé.

## V. Étude de cas au Centre Antipoison de Lille

### A. Procédure au Centre Antipoison de Lille

La partie suivante présente les résultats d'une étude observationnelle menée sur des cas cliniques issus de la base de données du Centre Antipoison de Lille. Ces cas concernaient des appels de femmes enceintes résidant dans la région des Hauts-de-France, ayant contacté un Centre Antipoison français entre le 1<sup>er</sup> janvier 2020 et le 31 décembre 2022 pour une erreur médicamenteuse ou un accident thérapeutique, sans critère d'exclusion lié à l'âge ou à l'issue de la grossesse. Soixante-deux dossiers ont été identifiés, dont nous avons prolongé le suivi.

#### 1. Prise en charge du suivi des appels au Centre Antipoison de Lille

Lorsqu'un appel est reçu au Centre Antipoison de Lille, il est pris en charge par un Agent de Réponse Téléphonique (externe en pharmacie ou en médecine ou interne en médecine en stage dans le service) ou par un Sénior (médecin ou pharmacien affecté à la prise en charge et au suivi des appels).

- a. **Appel initial** : Le dossier médical est complété avec les coordonnées du patient ou d'un membre de la famille. L'interlocuteur est prévenu qu'un appel de suivi sera fait dans les 48 heures qui suivent. Le suivi est attribué à un Agent de Réponse Téléphonique ou à un Sénior selon la gravité de l'intoxication ;
- b. **Premier appel de suivi (≤ 48h)** : L'agent désigné rappelle le patient ou laisse un message sur le répondeur rappelant les raisons de l'appel. Si l'appel aboutit, le dossier est complété avec l'évolution des symptômes. Une nouvelle conduite à tenir peut-être donnée et un nouvel appel de suivi programmé si l'agent l'estime nécessaire ;
- c. **Appels ultérieurs** : Un nouvel appel est alors programmé dans les jours suivants. Si la demande de nouvelles n'aboutit pas à 3 reprises, le dossier est clôturé.

Deux situations sont distinguées :

- **Appel initial par la patiente (ou son entourage)** : La demande de nouvelles est faite par téléphone en laissant un message vocal lorsque cela était possible. Est considérée comme échouée une demande de nouvelles restée sans réponse à trois reprises. Néanmoins, dans le cadre de mon étude, le suivi était considéré comme échoué après deux tentatives sans réponse.
- **Appel initial par un professionnel de santé** : La demande de nouvelles se fait par téléphone ou par courrier postal, directement dans le service concerné.

## 2. Méthode de suivi des appels dans le cadre de ma thèse

Dans le cadre de ma thèse, l'objectif était d'obtenir, à **distance** de l'appel initial, les informations suivantes :

- Déroulement de la fin de la grossesse, et description des complications survenues le cas échéant ;
- Déroulement de l'accouchement, et description des complications survenues le cas échéant ;
- Description des antécédents chirurgicaux, médicaux et gynécologiques de la patiente ;
- Déroulement des éventuelles grossesses survenues par la suite ;
- Taille et poids de naissance de l'enfant.

Sont considérés comme complets les cas où les informations listées ci-dessus ont pu être récupérées. Le suivi est considéré comme échoué et l'issue du cas est considérée comme « inconnue » si deux appels consécutifs restaient sans réponse.

Au total, vingt-sept cas peuvent être considérés comme complets à la fin de la procédure de suivi.

### **B. Description des cas**

L'étude a porté exclusivement sur les **erreurs médicamenteuses** et les **accidents thérapeutiques**, ce qui nous permet d'étudier uniquement les cas d'intoxications liés aux médicaments dans un contexte de soins. Ceci exclut entre-autres les tentatives d'autolyse et les actes de malveillance. Il convient alors d'expliquer comment nous avons distingué les erreurs des accidents dans le domaine des soins médicaux.

#### 1. Définitions

##### a. Erreur médicamenteuse

**L'erreur médicamenteuse** est définie comme l'**omission** ou la réalisation d'un acte **non intentionnel** impliquant un **médicament** durant le processus de soins. Elle peut être à l'origine d'un risque ou évènement indésirable pour le patient (64). Par définition, l'erreur médicamenteuse est donc **évitable**.

Nous nous intéresserons ici aux causes des erreurs, et aux mesures barrières pouvant être mises en place pour limiter leur survenue à l'avenir, en insistant sur le rôle du pharmacien d'officine.

*b. Accident thérapeutique ou accident médical non fautif*

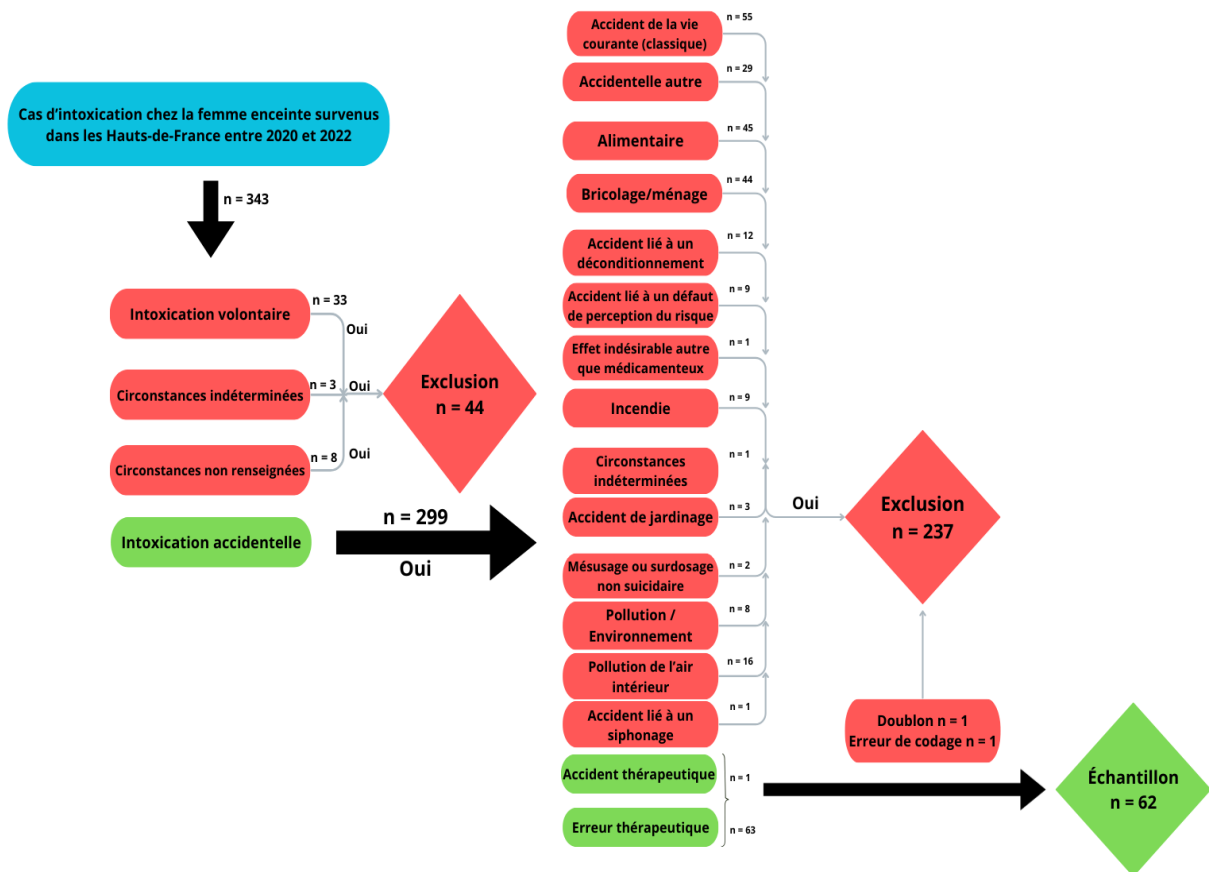
Il s'agit d'un **dommage** survenu à un patient, sans **qu'aucune faute** n'ait été commise par le professionnel de santé ou l'établissement de soins. Ces accidents peuvent résulter de complications **imprévisibles** ou **inévitables** malgré la fourniture de soins **conformes** aux pratiques et standards médicaux actuels (65).

Pour être reconnu comme accident thérapeutique, l'événement indésirable doit répondre à 3 critères :

- **Imprévisibilité** : L'accident survient de manière inattendue et ne peut être anticipé en se basant sur l'état des connaissances au moment des soins.
- **Inévitabilité** : Malgré la prise en charge conforme aux standards de soins, l'accident ne pouvait être évité. Les professionnels ont agi avec la compétence et la diligence requises.
- **Absence de faute** : Il n'y a pas d'erreur ou de négligence de la part des professionnels de santé. L'accident est considéré comme un risque inhérent au traitement médicamenteux ou chirurgical.

## 2. Résultats

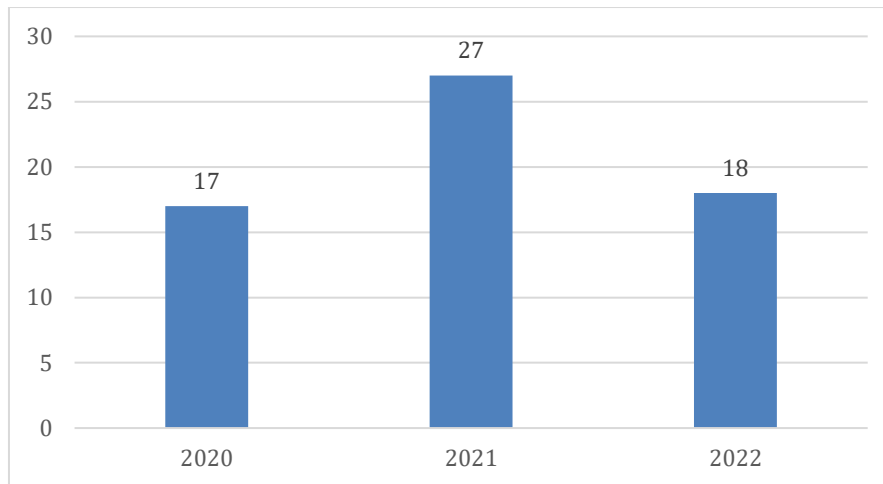
### a. Sélection des dossiers



**Figure 17 :** *Flow-chart* illustrant la sélection des dossiers issus de la base de données du Centre Antipoison de Lille

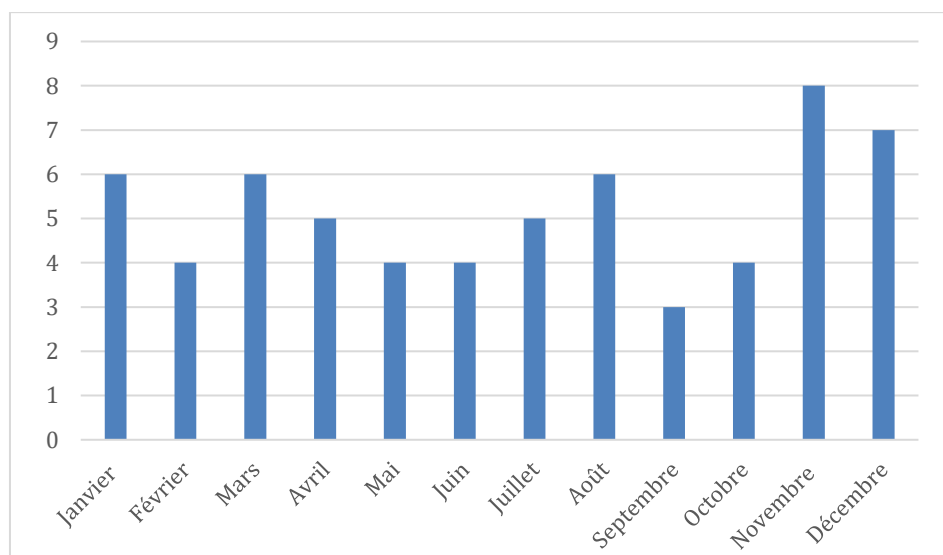
### b. Répartition annuelle, mensuelle, journalière et horaire des appels

**Les données recueillies** permettent de constater qu'entre le 01/01/2020 et le 31/12/2023, c'est sur l'année civile 2021 que le Centre Antipoison a été le plus sollicité pour ce motif (**Figure 18**).



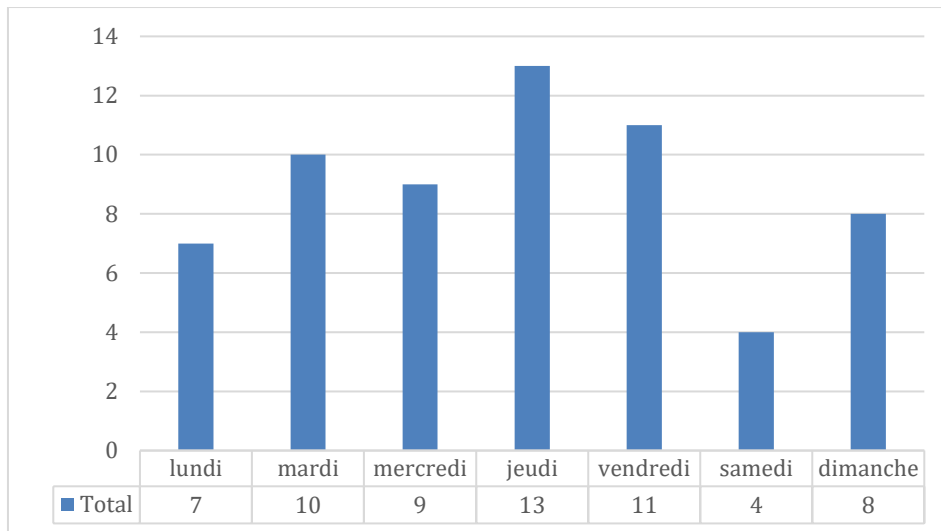
**Figure 18** : Variation annuelle des appels (n=62)

**Les mois de novembre et décembre** étaient les plus accidentogènes (**Figure 19**). Une hypothèse possible pour expliquer cette répartition est que la consommation de médicaments est globalement augmentée pour traiter les **pathologies hivernales**, mais le faible nombre de cas pousse à une interprétation prudente de ces données.



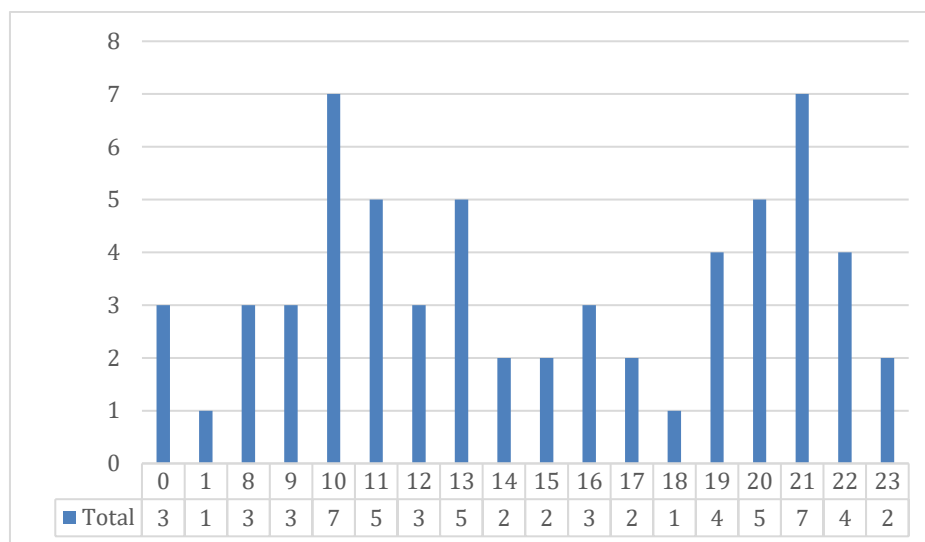
**Figure 19** : Variation mensuelle des appels (n=62)

Les **mardi, jeudi et vendredi** étaient les jours où le plus d'appels étaient reçus (**Figure 20**).



**Figure 20** : Variation journalière des appels (n=62)

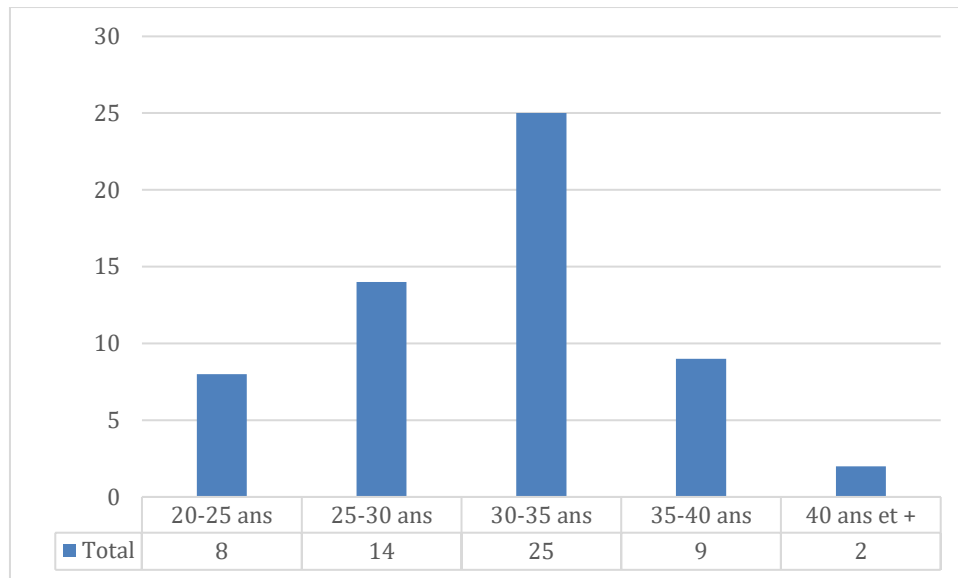
En ce qui concerne les **horaires des appels**, les pics se situent entre 9h et 11h le matin et entre 19h et 23h le soir, ce qui semble correspondre aux horaires de prises médicamenteuses du lever et du repas du soir ou du coucher (**Figure 21**).



**Figure 21** : Variation horaire des appels (n=62)

### c. Âge et antécédents gynécologiques des patientes

La moyenne d'âge des patientes était de 30,75 ans, avec un âge minimal de 20 ans et un âge maximal de 42 ans, et la majorité dans la tranche des 30-35 ans (58 âges connus) (**Figure 22**). En comparaison, l'âge moyen des femmes à l'accouchement dans la région des Hauts-de-France était de 30 ans en 2020, et de 30,1 ans en 2021 et 2022 (66).



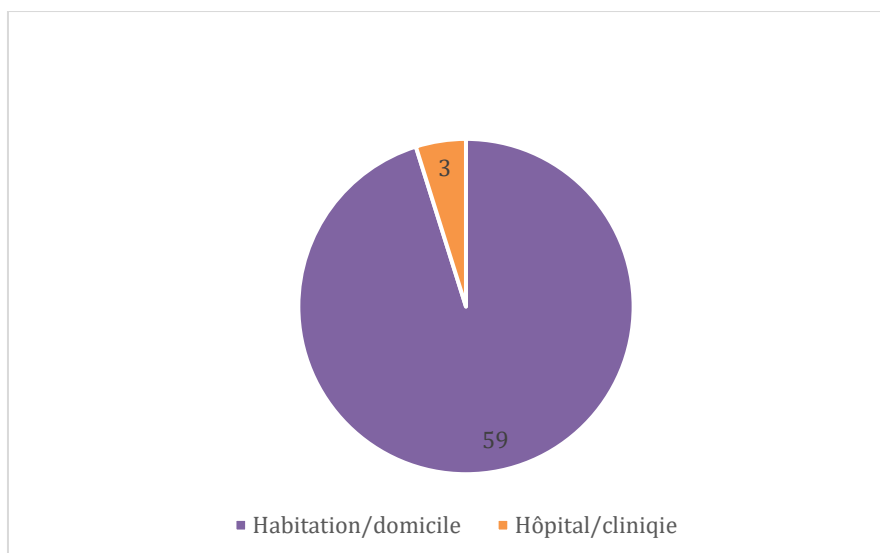
**Figure 22:** Répartition par âge des patientes (n = 58)

Enfin, concernant leurs **antécédents obstétricaux**, les données ont révélé que :

- **14 femmes** déclarent avoir un antécédent d'ITG ;
- **2 femmes** déclarent avoir eu un antécédent d'IVG ;
- **1 femme** déclare avoir eu 1 FCS avant, **2 femmes** déclarent avoir eu 2 FC, et **1 femme** déclare avoir eu 5 FCS.

*d. Lieu de survenue de l'erreur, lieu de prise en charge et type d'appelant*

La **Figure 23** montre que la majorité des intoxications, quel que soit l'âge de la patiente, ont lieu **à domicile, avec seulement 3 erreurs sur les 62 recensées** qui ont eu lieu à l'hôpital ou en clinique. Une hypothèse possible est que la prise de médicament se fait le plus souvent au domicile, dans un contexte **moins contrôlé** que l'environnement hospitalier et avec un **risque d'erreur accru**. Il est également possible que les établissements de santé **ne contactent pas forcément** un Centre Antipoison pour la prise en charge d'une intoxication médicamenteuse, ce qui peut amener à une sous-déclaration.



**Figure 23** : Lieu de survenue de l'erreur (n=62)

Le **Tableau 8** permet de préciser que la patiente appelait elle-même la plupart du temps. Le fait que le second type d'appelant le plus fréquent était un professionnel du SAMU/centre 15 peut s'expliquer par leur collaboration étroite avec les Centres Antipoison : lorsque la patiente contacte un service du SAMU/centre 15 pour une intoxication médicamenteuse, l'appel peut être transmis à un centre antipoison pour une expertise médicale spécifique. Ceci peut également expliquer que 93 appelants ont été recensés au total pour 62 cas, puisque la patiente et le SAMU/centre 15 seront désignés comme appelants pour le même dossier. Par ailleurs, la majorité des intoxications ont été prises en charge à **domicile**, ce qui concerne 22 cas sur les 34 dont nous connaissons le lieu de prise en charge (**Tableau 9**).

**Tableau 8** : Répartition par type d'appelant

| Type d'appelant             | Nombre    |
|-----------------------------|-----------|
| Exposé/intoxiqué            | 52        |
| SAMU/SMUR/centre 15         | 20        |
| Hôpital                     | 6         |
| Conjoint                    | 5         |
| SAU/urgences                | 4         |
| Pharmacie de ville/officine | 2         |
| Cabinet médical libéral     | 1         |
| CAP                         | 1         |
| Colocataire/voisin/ami      | 1         |
| Pharmacie hospitalière/PUI  | 1         |
| <b>Total général</b>        | <b>93</b> |

**Tableau 9** : Lieu de prise en charge

| <b>Étiquettes de lignes</b>                  |           |
|--|-----------|
| Domicile                                     | 22        |
| Hôpital/clinique : SAU/urgences              | 8         |
| Hôpital/clinique : secteur d'hospitalisation | 2         |
| Cabinet médical libéral                      | 1         |
| Sans objet                                   | 1         |
| <b>Total général</b>                         | <b>34</b> |

Ainsi, l'appel typique était passé par la patiente et concernait une exposition survenue à domicile, et dont la prise en charge sera passée à domicile également.

e. Cause, type d'erreur et médicaments concernés

En ce qui concerne les différentes catégories d'intoxications, sur les 62 dossiers, un appel s'apparentait à un accident thérapeutique, les 61 dossiers restants répondant aux critères des erreurs médicamenteuses.

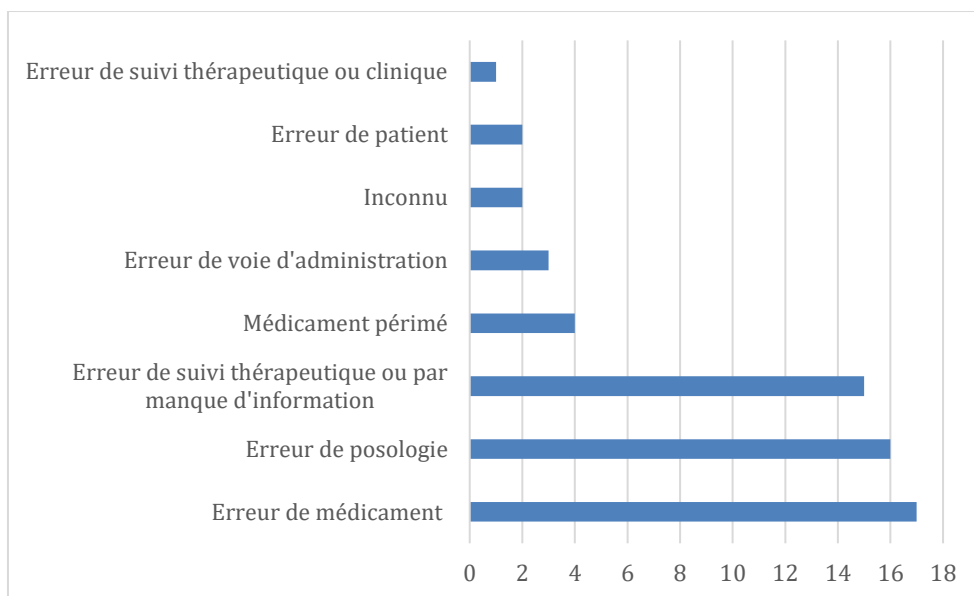
**Les causes d'erreurs peuvent concerner :**

- **L'environnement** (bruit, lumières insuffisantes ou distrayantes) ;
- **Le médicament** (problème de présentation, étiquetage, manque d'informations de la part du fabricant) ;
- **Le patient** (problème de compréhension, distraction, inattention) ;
- **Le matériel d'administration** ;
- Etc...

**Le type d'erreur peut désigner :**

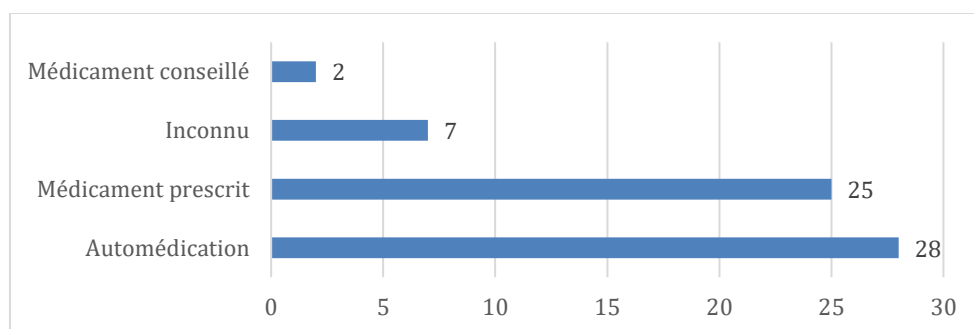
- Une erreur de **posologie** (prendre deux fois son traitement habituel) ;
- Une erreur de **voie d'administration** ;
- Une erreur de **médicament** (prendre le mauvais médicament car les boîtes sont rangées ensemble ou se ressemblent) ;
- Une erreur de **suivi thérapeutique** ou **par manque d'information** (le patient prend un médicament tératogène comme l'ibuprofène sans savoir qu'il est contre-indiqué au-delà de 24 SA).

Les **erreurs de posologie**, les **erreurs de médicament** et les **erreurs de suivi thérapeutique ou par manque d'information** étaient les plus courantes de façon générale (**Figure 24**).



**Figure 24** : Répartition des types d'erreurs médicamenteuses (n = 62)

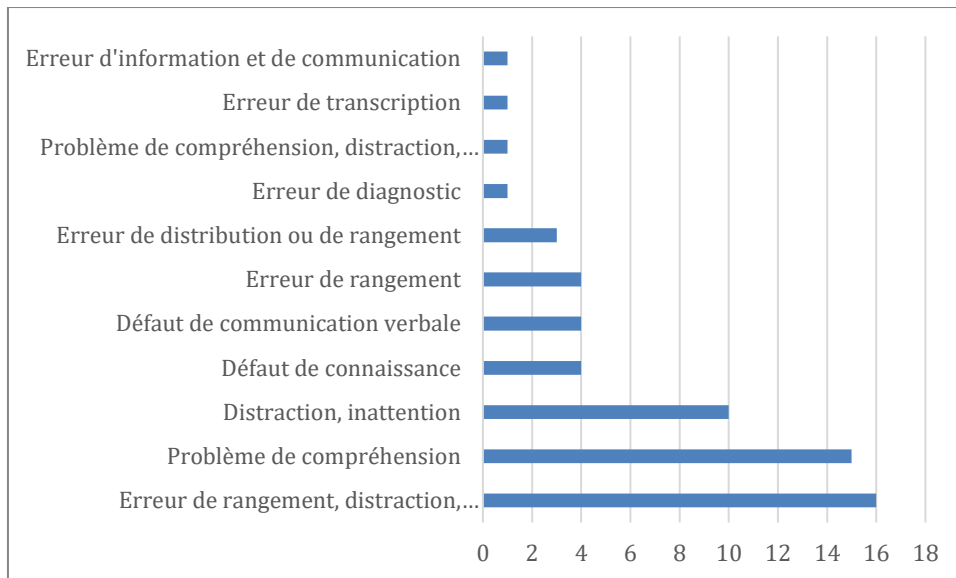
En s'intéressant au **contexte** des intoxications, il est apparu que les médicaments utilisés en **automédication** (28 cas) étaient plus représentés que les **médicaments prescrits** (23 cas) (**Figure 25**).



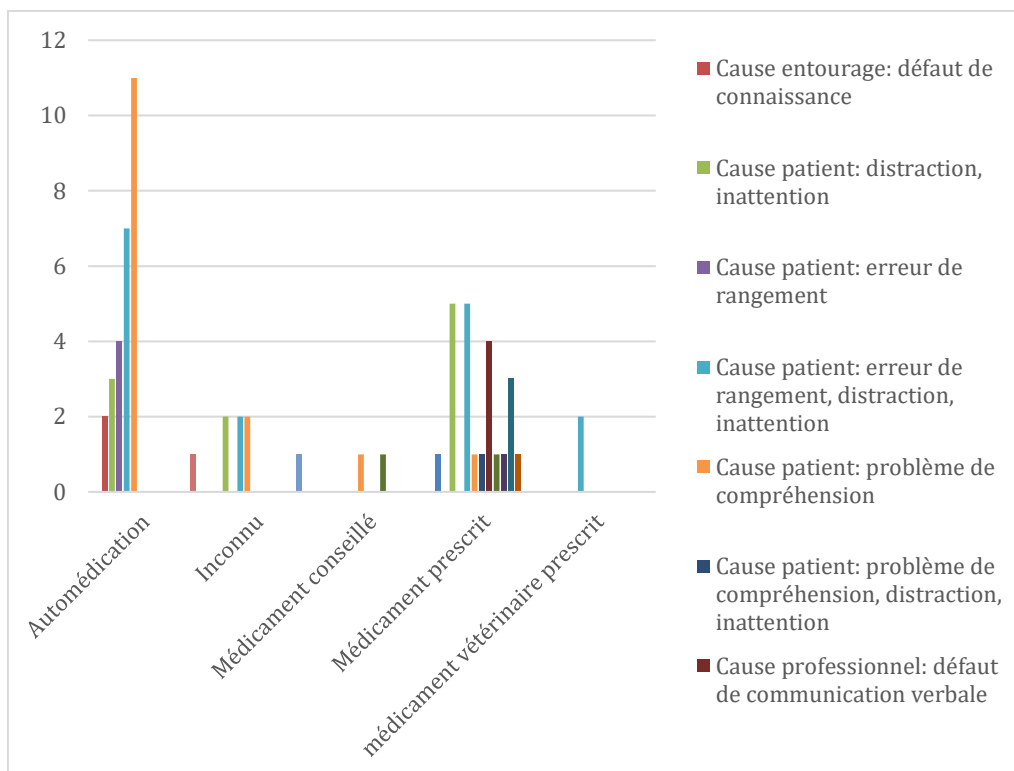
**Figure 25**: Répartition du type de médicament (n = 62)

Dans l'étude menée sur l'impact des pictogrammes relatifs à la grossesse sur les boîtes de médicaments, les patientes indiquaient s'automédiquer majoritairement avec du paracétamol (63).

Cela peut s'expliquer par le fait que ce médicament est disponible en **vente libre**, bien qu'encadré par le pharmacien d'officine, ce qui peut amener à un mésusage lié à un **manque d'information** ou à un **problème de compréhension**. En effet, l'analyse des données récoltées au Centre Antipoison a montré que les **problèmes de compréhension** et **de distraction du patient** étaient les causes les plus courantes d'erreur de façon générale (**Figure 26**), et en particulier pour les médicaments pris en **automédication** (**Figure 27**).



**Figure 26:** Répartition des causes des erreurs médicamenteuses (n = 62)

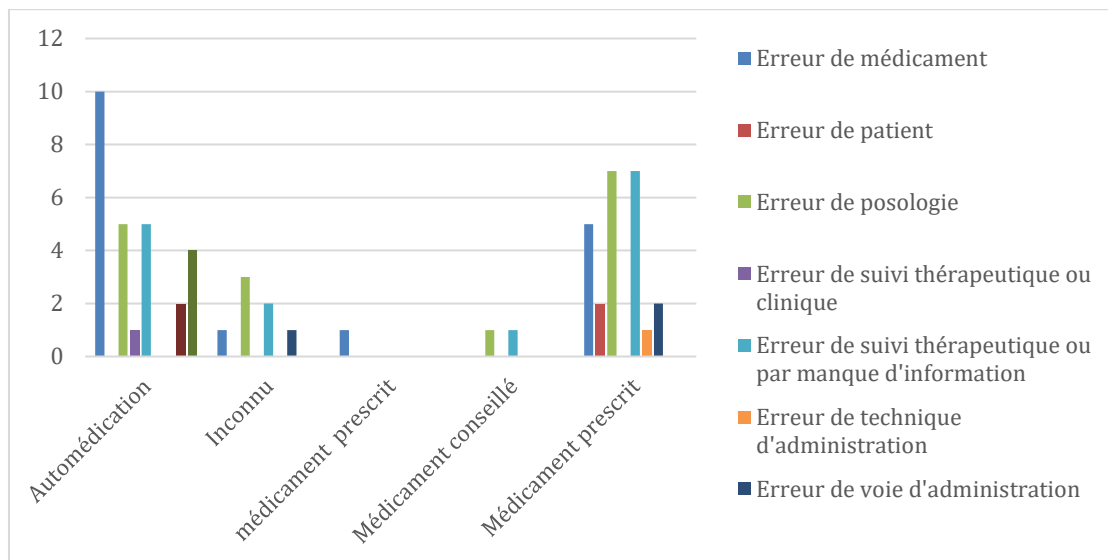


**Figure 27 :** Répartition des causes de l'erreur selon si le médicament est prescrit, conseillé ou utilisé en automédication (n = 62)

Les données montrent que pour les médicaments **prescrits**, les problèmes de **compréhension** et les erreurs de **rangement** liées aux erreurs de **distraction** et **d'inattention** (les 3 facteurs étaient en cause dans l'erreur) étaient les causes les plus fréquentes, représentées à part égale. Pour les médicaments **conseillés**, soit 2 cas, une erreur était due à un problème de **compréhension**, l'autre à un problème de

**rangement, distraction, inattention.** Cette tendance peut découler de **l'apport des professionnels de santé** dans les processus de prescription et de dispensation lorsque la patiente passe par ces circuits, ce qui limiterait les problèmes de compréhension par la suite. En conclusion, **la fatigue et les distractions** au moment de la prise du médicament peuvent expliquer les erreurs.

En revanche, le **type d'erreur** différait entre les cas où le médicament était **prescrit, conseillé** ou pris **en automédication (Figure 28)**. Dans le premier cas, les **erreurs de posologie** (par exemple, les appels pour double prise de traitement car la patiente ne se souvenait plus l'avoir pris) et les **erreurs de suivi ou par manque d'information** (par exemple, les appels pour la présence de pictogrammes qui provoquait de l'anxiété chez la patiente, bien que le médicament n'avait aucune contre-indication à être poursuivi au cours de la grossesse) étaient majoritaires, à parts égales. Dans le deuxième cas, ce sont les **erreurs de médicaments** qui étaient majoritaires (par exemple, la patiente pensait prendre du paracétamol mais s'est trompée et a pris autre chose).



**Figure 28:** Répartition des types d'erreur selon si le médicament est prescrit, conseillé ou utilisé en automédication (n = 62)

Une hypothèse probable est que les spécialités soumises à **prescription obligatoire** auront un **pictogramme** relatif à la grossesse apposé sur leur conditionnement externe beaucoup **plus fréquemment** que les spécialités disponibles en vente libre. Cette observation avait été faite dans l'étude sur l'impact des pictogrammes chez les femmes enceintes ou en âge de procréer (63).

**Deux situations particulières semblent importantes à signaler :**

- **Médicaments périmés : 4 appels ;**
- **Pictogramme « Grossesse = Danger » :** la présence du pictogramme a généré 4 appels, à cause de l'inquiétude provoquée chez la patiente, que la prise ait eu lieu ou non et que le médicament ait été prescrit ou non. Ceci souligne l'importance pour les professionnels de santé d'informer la patiente sur la présence du **pictogramme** et sa **signification** ; ce qui rejoint par ailleurs ce qu'avait montré l'étude du CHU d'Amiens (63).

Enfin, la répartition des appels par molécule et permet d'identifier celles qui sont le plus fréquemment retrouvées :

1. **Le paracétamol** (8 cas avec du paracétamol seul, 2 cas avec du paracétamol en association) ;
2. **L'ibuprofène** (5 cas) ;
3. **La lévothyroxine sodique** (3 cas).

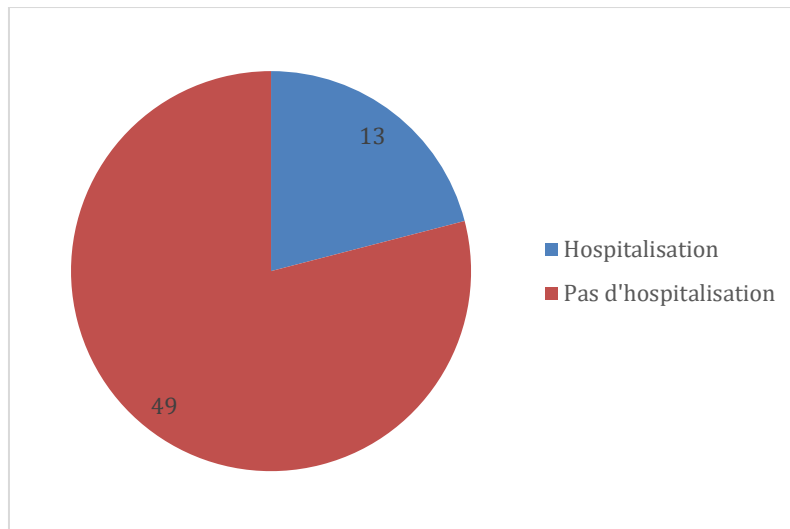
Leur mécanisme d'action et le risque qu'elles représentent chez la femme enceinte seront détaillés dans la partie suivante.

*f. Gravité des erreurs médicamenteuses et des accidents thérapeutiques*

La **gravité** de l'intoxication a été évaluée par deux paramètres :

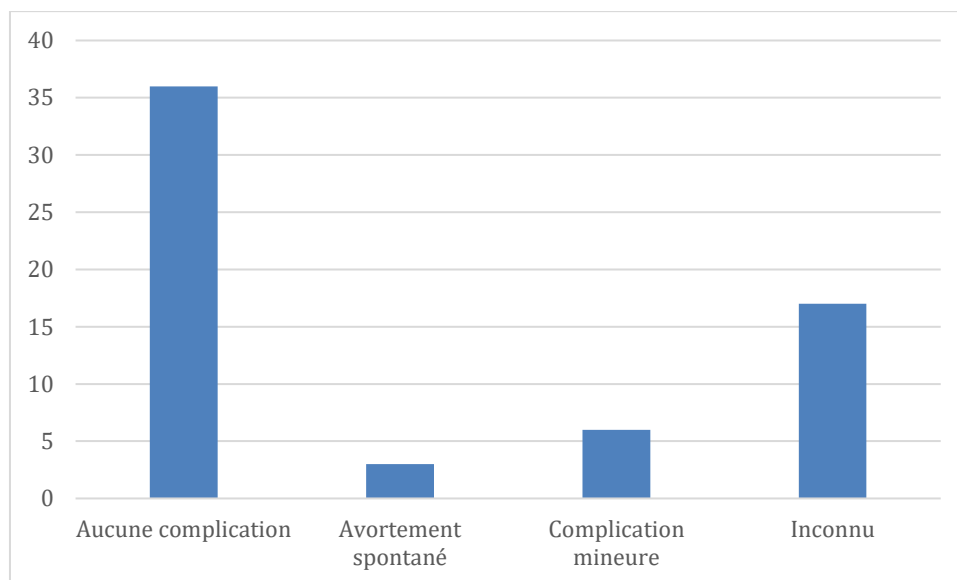
- a. **La gravité clinique** : Elle représente le retentissement clinique de l'intoxication et peut être classée en 3 catégories : aucune complication, complication mineure, avortement spontané. Cette donnée n'était pas connue si le suivi n'a pas abouti et que les conséquences de l'intoxication n'étaient pas renseignées dans le dossier, mais était connue pour 45 dossiers ;
- b. **L'hospitalisation** : C'est-à-dire les cas où une prise en charge hospitalière a été recommandée par le Centre Antipoison et les cas où l'intoxication a eu lieu à l'hôpital et a nécessité un allongement de la durée d'hospitalisation et des examens complémentaires.

Ainsi, sur l'ensemble des cas, 13 ont nécessité une hospitalisation ou ont rallongé un séjour hospitalier, soit environ 20% (**Figure 29**).



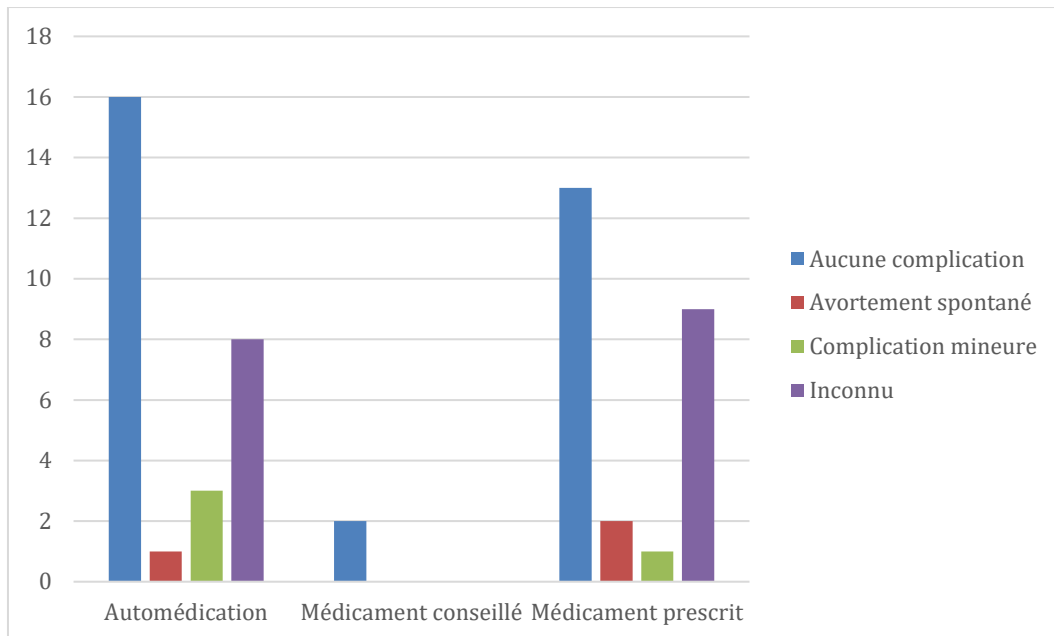
**Figure 29:** Proportion d'hospitalisations (n = 62)

En ce qui concerne la gravité, pour les 45 cas où elle était connue, elle permet de constater que la majorité des intoxications n'ont pas eu de conséquence sur le déroulement de la grossesse (**Figure 30**). En effet, seuls **9 cas ont rencontré des complications**, dont **3 avortements spontanés**.



**Figure 30:** Répartition de la gravité (n=62)

Les cas les plus graves ont été recensés dans la catégorie des **médicaments prescrits**, avec **2 des 3 cas d'avortements spontanés** et **3 des 4 cas avec complication mineure**. Le dernier avortement spontané a été recensé parmi les médicaments pris en automédication. Aucune complication n'a été signalée avec des médicaments conseillés (**Figure 31**).



**Figure 31:** Répartition de la gravité selon si le médicament est conseillé, prescrit ou en automédication (n = 62)

#### *g. Limites méthodologiques*

L'étude comporte des **limites** et des **biais méthodologiques** possibles qui mettent en perspective certaines constatations évoquées dans l'analyse des résultats :

- L'étude comporte un **nombre limité** de cas (62 cas), et en particulier un nombre limité de dossiers avec un suivi complet (27 cas) ;
- L'étude est limitée au cas pris en charge dans la région des **Hauts-de-France**, sur une **durée limitée dans le temps** (3 ans) ;
- Une **sous-déclaration** des intoxications médicamenteuse chez la femme enceinte est fortement possible ;
- Les informations récoltées au près des patients lors du processus de suivi peuvent être **partielles**, en fonction de la qualité des souvenirs des patientes et de leur disponibilité au moment de l'appel (temps alloué à l'appel, environnement calme) ;
- L'**imputabilité** des symptômes rencontrés au médicament incriminé n'est pas démontrée, en particulier dans les cas de FCS ;
- Des **erreurs de codage** ont pu avoir lieu lors du premier appel de prise en charge au Centre Antipoison (doublon, pas de coordonnées patiente renseignées ce qui empêche le suivi).

Les données récoltées permettent néanmoins d'apporter un éclairage sur les causes et les types d'intoxications les plus fréquents chez la femme enceinte, mais des études sur un échantillon de patiente plus important est nécessaire.

## **C. Molécules les plus accidentogènes**

### **1. Le paracétamol**

#### **a. Mécanisme d'action**

Le paracétamol est l'une des spécialités disponibles en vente libre les plus utilisées par les femmes enceintes, bien que son mécanisme d'action ne soit que partiellement connu. Plusieurs études ont été menées pour éclaircir son mode d'action et étudier ses effets potentiels sur la mère et le fœtus, et notamment ses effets suspectés sur le neurodéveloppement des enfants exposés *in utero*.

Ainsi, une revue de la littérature publiée en mars 2023 dans le *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* propose un mécanisme d'action possible pour le paracétamol qui expliquerait comment il affecte le neurodéveloppement (67). Ce dernier passe rapidement la barrière placentaire et la barrière hémato-encéphalique via un mécanisme de diffusion passive. Les auteurs citent une étude menée sur des rates gestantes exposées à du paracétamol sur des courtes et des longues périodes. Il a été observé que pour les expositions longues (1/3 de la gestation), le cerveau du fœtus recevait une plus grande concentration que celui de la mère, alors que les proportions sont identiques pour des traitements de courte durée (68). La revue cite une autre étude sur les rats, des mêmes auteurs, qui suggère que la prise de paracétamol provoque une réponse inflammatoire au niveau du placenta, mais uniquement du côté fœtal. Une augmentation de la perméabilité du placenta était vue du fœtus vers la mère, sans altération de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique du fœtus (69).

Pour les hypothèses sur le mécanisme d'action, les auteurs en citent plusieurs :

- **L'inhibition de la synthèse des prostaglandines.** Les prostaglandines ont un rôle important dans le développement du cerveau, au niveau de la plasticité neuronale, du développement cérébelleux et de l'apprentissage spatial.
- **Une interférence avec les récepteurs endocannabinoïdes, en particulier le récepteur 1.** Le système endocannabinoïde, et en particulier le récepteur 1, a un rôle dans la différenciation neuronale et l'établissement de la connectivité neuronale. Des altérations de ce système ont été retrouvées chez les personnes souffrant de troubles du spectre autistique. On peut supposer qu'un dysfonctionnement de ce système au cours du développement peut avoir des effets délétères.

- L'utilisation de paracétamol augmente la prédisposition **au stress oxydatif** et aux **phénomènes inflammatoires**, ce qui interfère avec le développement de la microglie et ses interactions avec les neurones. Cette hypothèse est renforcée par les résultats de l'étude de Gervin *et al.* (2017), qui sera développée dans la partie suivante.
- Une étude publiée dans le journal de la Société de Toxicologie a montré que le paracétamol changeait l'expression de certains gènes au niveau du placenta, en particulier ceux impliqués dans la stéroïdogénèse. On retrouve alors des taux réduits d'œstradiol au niveau des cellules du placenta. Ce phénomène est décrit comme dose-dépendant. Or, l'œstradiol est une hormone qui a un rôle capital dans le neurodéveloppement, et des perturbations de cette hormone sont associées avec des troubles du spectre autistique ou au TDAH (70).

#### *b. Risque chez la femme enceinte*

La revue évoquée précédemment insiste sur le fait que le paracétamol est très utilisé pendant la grossesse: les auteurs estiment que 65% des américaines, plus de 50% des européennes et 61.5% des femmes des pays nordiques l'utilisent au cours de leur grossesse (67).

Les auteurs citent notamment 5 études qui ont montré une association entre une exposition prénatale au paracétamol et des troubles du neurodéveloppement chez les enfants nés de ces grossesses grâce à des marqueurs biochimiques :

- Gervin *et al.* (71), se sont basés sur la population de la *Norwegian mother, father and Child cohort study* (72). Ils ont montré une différence dans la méthylation de certains gènes impliqués dans le processus de stress oxydatif, de neurotransmission, et dans les voies de transmission olfactives, entre les enfants souffrant de TDAH exposés au cours de la grossesse et ceux non exposés présentant le même trouble. Le prélèvement était effectué sur le sang du cordon ombilical. Cette différence était associée avec une exposition au paracétamol pendant plus de 20 jours au cours de la grossesse.
- En 2018, Ji *et al.* ont montré une association significative entre la présence de biomarqueurs de l'utilisation du paracétamol dans le plasma maternel 1 à 3 jours après l'accouchement et une augmentation du risque d'apparition d'un TDAH, mais pas pour d'autres troubles du neurodéveloppement.
- Dans une autre étude de cohorte prospective menée par Ji *et al.* en 2019, basée sur la population de la *Boston Birth Cohort* (étude menée en 1998 sur des enfants nés prématurément et qui sert aujourd'hui de base de données pour l'étude des maladies infantiles), une association entre les taux de métabolites du paracétamol retrouvés dans le cordon ombilical et une augmentation du risque d'apparition d'un TDAH/un trouble du spectre autistique a été montrée (73).

- Une étude prospective de cohorte a été menée au Centre Hospitalier de l'Université de Sherbrooke sur le méconium de 345 enfants (74). Les auteurs ont montré une association entre la présence de paracétamol dans le méconium et le risque de développement d'un TDAH chez les mêmes enfants âgés de 6 à 7 ans. Ce risque est doublé comparé aux enfants non exposés au paracétamol. Les enfants de la cohorte subissaient une IRM à l'âge de 9-11 ans, qui a montré que l'exposition au paracétamol était associée avec une augmentation de la connectivité négative dans le réseau frontopariétal et dans le gyrus précentral/frontal droit. Ces troubles ont ensuite montré une corrélation avec l'hyperactivité et les troubles du comportement.

Il est à noter que 4 de ces études ont montré un effet dose-réponse de l'exposition au paracétamol in utero.

Les auteurs précisent néanmoins qu'une **pathologie inflammatoire** chez la mère au cours de la grossesse (qui cause la prise de paracétamol) peut également avoir des effets délétères sur le **neurodéveloppement du fœtus**. Ce qui confirme que l'apparition des troubles du spectre autistique ou le TDAH ont des mécanismes physiologiques plurifactoriels. De plus, il faut noter qu'à ce jour, **aucun lien de cause à effet** entre l'exposition au paracétamol et les troubles du neurodéveloppement n'a été confirmé. En effet, les résultats de certaines études sont considérés comme comportant des **biais** et des **limites méthodologiques**. Les auteurs concluent que l'exposition à long terme (plus de 20 à 30 jours) au paracétamol pendant la grossesse est associé à des troubles du neurodéveloppement et suggèrent que son usage ne devrait être réservé qu'aux cas où une pathologie non traitée pourrait avoir des conséquences délétères pour l'enfant à naître (pathologies entraînant de la fièvre notamment). En revanche, il n'y a pas de risque de ce type avec des expositions ponctuelles (67).

## 2. L'ibuprofène

### a. Mécanisme d'action

L'ibuprofène, en tant que membre de la famille des AINS, est un inhibiteur des cox 1 et 2 et de la synthèse des prostaglandines. Sachant que la cox 1 est constitutive (reins, vaisseaux,...) et possède un rôle physiologique, son inhibition entraîne les effets indésirables des AINS (toxicité gastrique, diminution du flux sanguin rénal...) (75).

Une étude basée sur le profil PK/PD des AINS (administrés par voie générale ou locale) a montré une constriction progressive du canal artériel fœtal (ou *ductus*

*arteriosus*) au cours du troisième trimestre de la grossesse, après des administrations répétées d'AINS, quelle que soit la voie d'administration (76).

*b. Risque chez la femme enceinte*

La prise d'AINS au cours de la grossesse et en particulier du troisième trimestre engendre la fermeture du canal artériel fœtal, qui peut être fatal (insuffisance cardiaque, atteinte de l'arbre vasculaire pulmonaire) et par conséquent entraîner un **avortement spontané**.

On craint également une atteinte de la fonction rénale (oligo- ou anamnios, oligo- ou anurie, ...).

Leur utilisation est donc formellement contre-indiquée à partir de 24SA. Au cours des 5 premiers mois de grossesse, une prise ponctuelle est envisageable. Une prise chronique au-delà de 13SA nécessite une surveillance du liquide amniotique (77).

Dans les faits, au Centre Antipoison de Lille, une consultation médicale est recommandée pour toutes les femmes enceintes ayant pris un AINS, quelle que soit la voie d'administration et même au cours des 2 premiers trimestres de la grossesse.

Une consultation aux urgences gynécologiques est recommandée pour les femmes enceintes au troisième trimestre présentant la même intoxication, afin de surveiller certains paramètres vitaux, notamment cardiaques. La surveillance devra être maintenue pendant toute la durée d'élimination de la molécule par la mère, soit 5 demi-vies d'élimination plasmatique.

Le Collège National de Pharmacologie Médicale rapporte un risque de saignement augmenté au cours de l'accouchement pour la mère et l'enfant (75).

Des cas de cryptorchidie ont été rapportés chez les enfants exposés au cours de la grossesse, et une étude de l'Isret, avec l'appui du CHU de Rennes, de l'Université de Copenhague menée sur des rats a montré que des effets délétères sur le tractus génital masculin pouvaient advenir en cas d'exposition au premier trimestre (78). Néanmoins, à cause de biais méthodologiques et d'un manque de données cliniques, on peut dire qu'aucun lien de causalité n'est retenu à ce jour (77).

De même, une multiplication par 2 des avortements spontanés est attribuée à l'utilisation des AINS en début de grossesse. Le CRAT précise néanmoins que des

études plus approfondies sont nécessaires, faute de précisions sur un certain nombre de facteurs de risque et sur les modalités d'exposition (77).

### 3. La lévothyroxine sodique

#### a. Mécanisme d'action

La lévothyroxine sodique fait partie des hormones thyroïdiennes de synthèse utilisées comme traitement substitutif pour les patients atteints d'hypothyroïdie. Les hormones thyroïdiennes utilisées en thérapeutiques ont les mêmes effets métaboliques et cardiovasculaires que les hormones naturelles (79). La T4 est la plus utilisée. Elle sera ensuite transformée en T3 (forme active) par les désiodases.

En tous les cas, les hormones thyroïdiennes sont considérées comme des médicaments à Marge Thérapeutiques Etroite (MTE), et une surveillance biologique de la TSH est nécessaire, même en dehors de la grossesse (79).

#### b. Risque chez la femme enceinte

Les hormones thyroïdiennes ont un faible passage placentaire. Il est à noter qu'il n'existe pas de contre-indication liée à la grossesse pour cette classe, puisque le risque pour le fœtus découlera plutôt d'une hypo ou d'une hyperthyroïdie non traitée (fausse couche, retard de croissance, accouchement prématuré) (79,80). Comme énoncé dans les changements physiologiques, une hypothyroïdie peut survenir au deuxième trimestre de la grossesse, et un taux de TSH élevé en début de grossesse peut justifier une prescription de traitement substitutif (80). Il est d'ailleurs recommandé d'augmenter le dosage de 50% dès le test de grossesse positif, puis faire un contrôle de TSH toutes les 4 à 6 semaines. Les objectifs de TSH chez la femme enceinte sont < 2,5 mUI/L au premier trimestre, puis < 3 mUI/L au troisième trimestre. Un contrôle de la TSH est recommandé 6 à 8 semaines après l'accouchement. On revient alors généralement à la posologie antérieure à la grossesse (80).

Dans la pratique, au Centre Antipoison de Lille, un avis médical par le médecin traitant de la patiente est recommandé lorsqu'un surdosage a lieu. Il a été suivi d'adaptation de posologie dans certains cas.

**En conclusion**, il semble important de souligner que les circonstances les plus courantes d'intoxications et d'erreurs médicamenteuses chez la femme enceinte sont : un contexte **d'automédication**, des problèmes de **compréhension** ou **d'attention au moment de la prise**. Bien que l'issue de l'intoxication soit très généralement **favorable**, des complications allant jusqu'à **l'avortement spontané** ont été rapportés. Toutefois, **l'imputabilité** de cette issue à la prise du médicament n'a pas été démontrée dans cette étude.

Malgré les limites méthodologiques de l'étude, les motifs d'appel les plus fréquents montrent bien l'importance de la **sensibilisation** au bon usage du médicament et de rappeler les bons gestes à adopter en ce qui concerne le **stockage à domicile** des médicaments et produits de santé :

- Garder les médicaments dans leur **emballage d'origine**, ne pas les prendre sans une **source de lumière** pour en vérifier le nom et la posologie ;
- Sensibiliser aux **différents niveaux de danger** symbolisés par les pictogrammes "Grossesse = Danger", initiative suggérée elle-même par le CRAT, ce que nous avons abordé à la fin du chapitre précédent ;
- Vérifier régulièrement les **dates de péremption** de ses médicaments, et les ramener sans les boîtes en carton à la pharmacie pour qu'ils soient traités par la filière CYCLAMED quand ils sont périmés.
- **Consulter un professionnel de santé** avant toute automédication, en particulier au cours de la grossesse.

## **Conclusion**

La **prévention** des erreurs médicamenteuses et accidents thérapeutiques chez la femme enceinte repose sur **l'application des recommandations officielles** des autorités de santé (EMA, ANSM), et sur une **coordination efficace** entre les différents professionnels de santé.

Les données du Centre Antipoison de Lille mettent en évidence que **le niveau d'information** des femmes est un facteur déterminant pour limiter les expositions néfastes. **Le pharmacien d'officine** a un rôle **d'accompagnement** et de **prévention** qui repose sur des outils récents, qui pourraient démontrer une réelle avancée pour la santé des patientes à mesure que leur mise en place se renforce (entretiens femme enceinte, vaccination à l'officine).



# Annexes

## Formulaire d'accord de soins pour les patientes traitées par ISOTRÉTINOÏNE

Cette liste des points à vérifier doit être remplie par le dermatologue avec chaque patiente en âge de procréer, avant la prescription d'isotrétinoïne. Elle doit être signée par le dermatologue et la patiente, puis conservée dans le dossier de la patiente. Celle-ci en garde une copie, avec sa carte-patient, afin que la liste des points à vérifier puisse également être utilisée lors des consultations de renouvellement de prescription, par le médecin traitant. **Veillez également utiliser la carte-patient comme outil d'aide au dialogue avec votre patiente.**

### FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER

Vous devez passer en revue les informations ci-dessous, les expliquer à la patiente et consigner la confirmation de compréhension et l'accord de soins de la patiente dans ce formulaire. **Si la réponse à l'une de ces questions est NON, l'isotrétinoïne ne doit pas être prescrite.**

| MOLÉCULE PRESCRITE : ISOTRÉTINOÏNE  | Le dermatologue certifie :<br>J'ai bien expliqué cette information à ma patiente<br>(OUI/NON) | La patiente certifie :<br>J'ai bien compris cette information<br>(OUI/NON) |
|---|---|--|
| La patiente souffre d'acné sévère résistante à des cures appropriées de traitement classique.   |   |  |
| <b>Térogénicité</b>   |   |  |
| La patiente comprend que l'isotrétinoïne appartient à une classe de médicaments (rétinoïdes) connus pour provoquer des anomalies congénitales graves chez l'enfant à naître et connus pour augmenter le risque de fausse-couche s'ils sont pris pendant la grossesse. Elle comprend donc qu'elle ne doit pas être enceinte pendant son traitement ni pendant 1 mois après son arrêt.  |   |  |
| <b>Contraception</b>  |   |  |
| La patiente comprend qu'elle doit utiliser systématiquement et correctement au moins 1 méthode de contraception hautement efficace (dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisatrice) telle que dispositif intra-utérin ou implant ou 2 méthodes de contraception complémentaires (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur) telles que contraceptif oral et préservatif, au moins 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 1 mois supplémentaire après l'arrêt du traitement. |   |  |
| La patiente comprend que le risque persiste 1 mois après l'arrêt du traitement et qu'elle ne doit pas être enceinte pendant 1 mois après l'arrêt du traitement.   |   |  |
| La patiente a reçu des conseils sur la contraception la plus appropriée à sa situation et s'est engagée à l'utiliser tout au long de la période à risque.   |   |  |
| La patiente est consciente du risque encouru en cas d'échec de la contraception.  |   |  |
| <b>Tests de grossesse et prescriptions mensuelles</b>   |   |  |
| La patiente comprend qu'elle doit présenter la carte-patient à son médecin lors de chaque consultation et au pharmacien lors de chaque délivrance d'isotrétinoïne.  |   |  |
| La patiente comprend qu'elle doit débuter le traitement le plus tôt possible si son test de grossesse est négatif. La délivrance du traitement ne pourra avoir lieu que dans les 7 jours suivant la prescription d'isotrétinoïne.   |   |  |
| La première prescription d'isotrétinoïne ne peut être réalisée qu'après la vérification par le médecin de la négativité du test de grossesse pour s'assurer qu'elle n'est pas déjà enceinte avant de commencer le traitement.   |   |  |
| La patiente comprend qu'afin d'assurer un suivi régulier, incluant des tests de grossesse et la surveillance médicale, la prescription est limitée à 30 jours.  |   |  |
| La patiente comprend la nécessité et accepte de réaliser les tests de grossesse avant, pendant et après le traitement.  |   |  |
| La patiente comprend la nécessité de faire un test de grossesse 1 mois après l'arrêt du traitement en raison de la persistance d'isotrétinoïne dans l'organisme jusqu'à 1 mois après la dernière prise, pouvant ainsi provoquer des anomalies congénitales graves chez un bébé à naître si une grossesse survient.  |   |  |
| Les méthodes contraceptives et les résultats des tests de grossesse sont notés dans le tableau des consultations de la patiente (inclus dans la carte-patient).   |   |  |
| La patiente a reçu une copie des documents éducatifs (carte-patient et brochure d'information).   |   |  |
| La patiente sait qu'elle doit contacter son médecin si elle a des relations sexuelles non protégées, si elle n'a pas ses règles, si elle découvre qu'elle est enceinte, ou si elle pense être enceinte pendant la période à risque.   |   |  |
| Si une grossesse survient, le traitement doit être arrêté et la patiente doit être adressée à un médecin expert spécialisé ou expérimenté en tératologie pour avis.   |   |  |
| <b>Autres Précautions</b>   |   |  |
| La patiente comprend que son traitement par l'isotrétinoïne lui a été prescrit pour son usage personnel et qu'il ne doit pas être partagé avec d'autres personnes.  |   |  |
| La patiente comprend qu'elle ne doit pas faire de don de sang pendant le traitement avec l'isotrétinoïne et le mois suivant l'arrêt en raison du risque potentiel pour le fœtus d'une femme enceinte recevant la transfusion.   |   |  |
| NOM DE LA PATIENTE : _____  | DATE ET SIGNATURES : _____  |  |

La signature d'un parent ou du tuteur légal est nécessaire si la patiente est âgée de moins de 18 ans.

Les grossesses survenues pendant le traitement et au cours du mois qui suit l'arrêt du traitement doivent être signalées au titulaire d'AMM (coordonnées du département de pharmacovigilance de chaque laboratoire dans le tableau ci-dessous), qui vous contactera pour enregistrer la grossesse et suivre son évolution.

| DÉNOMINATION  | Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché   |
|---|---|
| Isotrétinoïne Acnétrait® G6 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle | LABORATOIRE ARROW GENERIQUES<br>Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 04 72 71 63 97      |
| Isotrétinoïne Acnétrait® 40 mg capsule molle                  | LABORATOIRES BAILLEUIL<br>Information médicale et Pharmacovigilance – Tél : 01 56 33 11 11            |
| Contracné® G6 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle               | LABORATOIRES BAILLEUIL<br>Information médicale et Pharmacovigilance – Tél : 01 56 33 11 11            |
| Contracné® 40 mg, capsule molle                               | LABORATOIRES BAILLEUIL<br>Information médicale et Pharmacovigilance – Tél : 01 56 33 11 11            |
| Curacné® G6 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle                 | PIERRE FABRE MEDICAMENT - Information médicale et Pharmacovigilance<br>Tel (n°vert) : 0 800 326 326   |
| Curacné® 40 mg, capsule molle                                 | PIERRE FABRE MEDICAMENT - Information médicale et Pharmacovigilance<br>Tel (n°vert) : 0 800 326 326   |
| Procuta® G6 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle                 | LABORATOIRES EXPANSIANCE<br>Information médicale et Pharmacovigilance – Tél (n° Vert) : 0800 10 20 05 |
| Procuta® 40 mg, capsule molle                                 | LABORATOIRES EXPANSIANCE<br>Information médicale et Pharmacovigilance – Tél (n° Vert) : 0800 10 20 05 |

CACHET DU DERMATOLOGUE :

## Annexe 1: Formulaire d'accord de soins pour les patientes traitées par isotrétinoïne

**DESTINÉE AUX PATIENTS ET AUX PATIENTES TRAITÉ(E)S PAR ISOTRÉTINOÏNE ORALE (ISOTRÉTINOÏNE ACNETRAIT® / CONTRACNE® / CURACNE® / PROCUTA®)**

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base d'isotrétinoïne, sous l'autorité de l'ANSM.



Vidéo à regarder



**BROCHURE D'INFORMATION destinée aux patients et aux patientes traité(e)s par isotrétinoïne orale**

Cette brochure vise à vous apporter des informations sur les risques importants identifiés de tératogénéité (malformations chez l'enfant à naître), de survenue de troubles psychiatriques, lipidiques et hépatiques (du foie).

**EFFET TÉRATOGENE**

**Chez les femmes en âge d'avoir des enfants**  
L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes en âge d'avoir des enfants, sauf si toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse sont remplies. Ce médicament peut augmenter le risque de fausses couches, de mort-né ou de décès peu après la naissance et présente un risque très élevé de malformations fœtales graves. Le programme de prévention des grossesses comporte en particulier la mise en place d'une contraception au moins 1 mois avant l'initiation du traitement, pendant toute sa durée et pendant au moins 3 mois après son arrêt. N'hésitez pas à poser des questions à votre médecin pour avoir toutes les informations vous concernant dans votre choix. Vous pouvez retrouver des informations sur les méthodes de contraception sur le site : <https://www.medicaments.fr/contraception>. Les pharmaciens proposent également des brochures gratuites sur les différentes méthodes contraceptives.

**EFFETS PSYCHIATRIQUES**

Dans de rares cas, certains patients prenant de l'isotrétinoïne sont devenus déprimés, ont ressenti une aggravation de leur dépression, ou ont développé d'autres troubles de l'humeur ou du comportement importants pendant le traitement ou peu de temps après l'arrêt du traitement. Ces troubles se traduisant par des symptômes tels que tristesse, anxiété, changement de l'humeur, crises de larmes, irritabilité, perte de plaisir ou d'intérêt dans des activités sociales ou sportives, échec ou perte de sommeil, changements de poids ou d'appétit, baisse de la performance scolaire ou au travail, troubles de la concentration. Dans de très rares cas, certains patients ont eu des idées suicidaires, avec parfois passage à l'acte. Très rarement, des patients sont devenus violents ou agressifs lors de la prise d'isotrétinoïne. Il a été rapporté que certains de ces patients n'avaient pas semblé déprimés. Bien que le lien entre la prise d'isotrétinoïne et l'apparition de ces troubles n'ait pas été établi, une attention particulière doit être portée aux changements de l'humeur. Signalez à votre médecin si vous avez déjà présenté un trouble de l'humeur ou de comportement comme une dépression, un comportement suicidaire, ou une psychose (perte de contact avec la réalité, comme entendre des voix ou voir des choses qui n'existent pas), ou si un membre de votre famille souffrait ou souffrirait d'un tel trouble. Signalez à votre médecin si vous prenez des médicaments pour un de ces symptômes. Si vous pensez que vous développez un des symptômes cités ci-dessus, contactez votre médecin tout de suite. Il vous conseillera peut-être d'arrêter votre traitement. Cependant, l'arrêt du traitement peut

**Chez les hommes**

L'isotrétinoïne n'affecte pas la fertilité des hommes traités et n'entraîne pas d'effet nocif pour leurs enfants à naître. **Pour l'ensemble des patients :**  
• Ne donnez jamais votre médicament à une autre personne.  
• Rappelez toutes les capsules d'isotrétinoïne restantes à votre pharmacien à la fin du traitement.  
• Ne donnez pas votre sang pendant toute la durée du traitement et pendant un mois après l'arrêt de celui-ci. Si une femme enceinte reçoit votre sang, son bébé pourrait naître avec de graves malformations.

**TROUBLES LIPIDIQUES ET HÉPATIQUES (DU FOIE)**

Le dosage du taux des lipides et des transaminases dans le sang (la pond doit être effectué avant le traitement, 1 mois après le début du traitement et par la suite tous les 3 mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée. En cas d'augmentation du taux des lipides ou des transaminases dans le sang, votre médecin peut vous prescrire régulièrement des prises de sang et prendre toutes les mesures nécessaires. En cas de douleur intense dans le haut de l'abdomen irradiant dans le dos, arrêt de prendre votre traitement par isotrétinoïne et contactez immédiatement votre médecin. Pour une information plus complète, consultez la notice présente dans la boîte de votre médicament ou référez-vous à la base de données publiques des médicaments - <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>



**Annexe 2: Brochure à destination des patient(e)s traité(e)s par isotrétinoïne orale**

**COURRIER DE LIAISON ENTRE LE DERMATOLOGUE ET LE MÉDECIN EN CHARGE DU SUIVI ET/OU RENOUVELLEMENT DU TRAITEMENT**

Cachet du Médecin

Date : .....

Les lipides sanguins et les transaminases hépatiques doivent donc être contrôlés avant la première prescription puis en fonction du traitement :

| Dosage                                    | Isotrétinoïne   | Allitrétinoïne   | Acitrétine   |
|---|---|--|--|
| Triglycérides et cholestérol total à jeun | Après 1 mois de traitement puis tous les 3 mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée. | A contrôler. Une surveillance plus fréquente peut être nécessaire chez les patients diabétiques, obèses, présentant des facteurs de risques cardiovasculaires ou un désordre du métabolisme lipidique. | Après 1 mois de traitement puis tous les 3 mois.   |
| Transaminases à jeun                      |   | Non applicable   | Tous les 15 jours pendant 2 mois, puis tous les 3 mois. Si résultats supérieurs à la normale, contrôle hebdomadaire. |

En cas d'élevation significative et persistante des transaminases ou des triglycérides, ou en cas de survenue de signes de pancréatite, une réduction de posologie voire une interruption du traitement doivent être envisagées.

La prescription de ce traitement nécessite d'autres précautions particulières d'emploi mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Aussi, si vous êtes amené(e) à renouveler le traitement de cette patiente/ce patient, veuillez vous référer au Guide du médecin pour la prescription disponible auprès du laboratoire ..... et sur le site internet de l'ANSM.

Bien confraternellement,

**Annexe 3: Courrier de liaison entre le dermatologue et le médecin en charge du suivi et/ou renouvellement de traitement**

## COURRIER DE LIAISON ENTRE LE DERMATOLOGUE ET LE PROFESSIONNEL DE SANTÉ EN CHARGE DE LA CONTRACEPTION DE LA PATIENTE

Cachet du Médecin

Date : .....

Chère consœur, Cher confrère,

Je vous informe que je souhaite instaurer prochainement un traitement par :

isotrétinoïne /  alitrétinoïne /  acitrétine (cocher la molécule prescrite)

à la patiente .....

Aussi, je vous adresse cette patiente pour la prise en charge de sa contraception.

Ce traitement est un rétinoïde qui présente un risque TÉRATOGENE élevé et un Programme de Prévention de la Grossesse (PPG) a été mis en place pour ce médicament. Ce médicament est contre-indiqué aux femmes enceintes ainsi qu'aux femmes en âge de procréer qui ne respectent pas le PPG.

Les patientes en âge de procréer doivent recevoir une information exhaustive sur la prévention de la grossesse. Elles doivent utiliser au moins une méthode de contraception hautement efficace (dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisatrice, telle que dispositif intra-utérin ou implant), ou deux méthodes de contraception complémentaires correctement utilisées (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur telles que contraceptif oral et préservatif).

**Cette contraception efficace doit être ininterrompue, et est obligatoire au moins 1 mois avant le début du traitement, pendant le traitement et :**

- **Pour l'isotrétinoïne et l'alitrétinoïne : 1 mois après l'arrêt du traitement**
- **Pour l'acitrétine : 3 ans après l'arrêt du traitement.**

De plus, la prescription est limitée à 1 mois de traitement, et la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription subordonnée à un test de grossesse sanguin négatif. Le test de grossesse doit être effectué dans les 3 jours qui précèdent la nouvelle prescription.

Pour plus d'informations ou si vous êtes amené à renouveler le traitement de cette patiente, veuillez vous référer au **GUIDE DU MÉDECIN POUR LA PRESCRIPTION D'ISOTRÉTINOÏNE, D'ALITRÉTINOÏNE ET D'ACITRÉTINE PAR VOIE ORALE disponible auprès du laboratoire .....** et sur le site de l'ANSM.

Bien confraternellement.

US10003 10 000 225068 - Décembre 2018

### Annexe 4: Courrier de liaison entre le dermatologue et le professionnel de santé en charge de la contraception de la patiente

# CARTE PATIENTE

**POUR LA PATIENTE TRAITÉE PAR ISOTRÉTINOÏNE ORALE (ISOTRÉTINOÏNE ACNÉTRAIT® / CONTRACNÉ® / CURACNÉ® / PROCUTA®)**

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base d'isotrétinoïne, sous l'autorité de l'ANSM.



Vidéo à regarder

NOM DE LA PATIENTE : .....  
TÉLÉPHONE : .....



## CARTE PATIENTE pour la patiente traitée par isotrétinoïne orale

Vous devez présenter cette carte à votre médecin à chaque consultation et à votre pharmacien à chaque délivrance d'isotrétinoïne. Vous devez conserver, avec cette carte, le formulaire d'accord de soins signé et le présenter également à votre médecin à chaque consultation.

Nom du dermatologue : .....

Téléphone : .....

**L'isotrétinoïne ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, et une grossesse ne doit pas être débutée dans le mois suivant l'arrêt du traitement.**

L'isotrétinoïne peut nuire gravement à l'enfant à naître si elle est prise pendant la grossesse, ou si une grossesse est débutée dans le mois suivant l'arrêt du traitement.

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, arrêtez immédiatement votre traitement par isotrétinoïne et contactez votre médecin.

Lisez attentivement la notice avant de commencer le traitement.

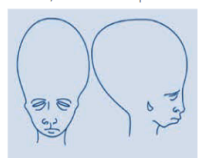
Si vous avez des questions ou des préoccupations concernant la prise d'isotrétinoïne, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

### IMPORTANT : GROSSESSE ET ALLAITEMENT

La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications absolues du traitement par isotrétinoïne.

L'isotrétinoïne est tératogène. Cela signifie que si vous êtes enceinte pendant le traitement, ou dans le mois qui suit l'arrêt du traitement, ce médicament peut provoquer de graves malformations pour l'enfant à naître.

Schéma des malformations externes possibles suite à une grossesse survenue lors d'un traitement par isotrétinoïne : oreille(s) absente(s) ou d'insertion basse, grosse tête et petit menton, anomalies oculaires, malformations du palais.



Des malformations internes sont souvent associées. Ces malformations touchent le cœur, le thymus, le système nerveux et la glande parathyroïde.

Ce médicament peut également provoquer une fausse-couche.

### CE QUE VOUS DEVEZ FAIRE SI VOUS ÊTES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :

**Au moins un mois avant l'initiation du traitement, pendant toute sa durée et pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement :**

- Vous ne devez pas débuter une grossesse ;
- Vous devez utiliser :

- Au moins une méthode de contraception très fiable (par exemple, un dispositif intra-utérin ou un implant contraceptif),
- Ou correctement, deux méthodes efficaces qui fonctionnent différemment (par exemple, une pilule hormonale et un préservatif).

Vous devez régulièrement effectuer des visites de suivi et des tests de grossesse sanguins :

- Avant de commencer le traitement, vous devez effectuer un test de grossesse sanguin, qui doit être négatif.

- Pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte pendant le traitement, votre médecin vous prescrira un test de grossesse sanguin mensuel. Vous devez effectuer ce test dans les 3 jours précédant votre consultation pour le renouvellement de votre traitement.

- Un mois après l'arrêt du traitement, vous devez également effectuer un dernier test de grossesse sanguin.

**Chaque mois, vous devez aller chercher votre médicament à la pharmacie dans les 7 jours qui suivent sa prescription.**

Ce médicament vous a été prescrit pour votre usage personnel, ne le donnez à personne d'autre et rappez les capsules d'isotrétinoïne inutilisées à la pharmacie.

Ne donnez pas votre sang pendant la durée du traitement et pendant 1 mois après l'arrêt de celui-ci.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez.

### DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires

indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

Pour plus d'information, consultez la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site Internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr>

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### TABLEAU DES CONSULTATIONS ET DES DÉLIVRANCES

Veuillez utiliser ce tableau pour répertorier les dates de vos consultations avec votre médecin ainsi que les dates de délivrance de votre médicament par votre pharmacien :

| Date de la consultation ou de la délivrance                                    | MÉDECIN PRESCRIPTEUR   |  | PHARMACIEN   |  |
|--|--|--|--|--|
|  | Date de la prescription  | Signature et cachet du médecin   | Date de la prescription  | Date de la délivrance de votre médicament                                      |
| <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : |
| <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : |
| <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : |
| <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : |
| <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : |
| <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : | <input type="checkbox"/> Positif<br><input type="checkbox"/> Négatif<br>Date : |



Annexe 5: Carte patiente pour la patiente traitée par isotrétinoïne orale



AN 10003 DU 20 JUIN 2019 - 200874

OUTILS MÉDECINS

## GUIDE DU MÉDECIN

**POUR LA PRESCRIPTION  
D'ISOTRÉTINOÏNE, D'ALOTRÉTINOÏNE  
ET D'ACITRÉTINOÏNE PAR VOIE ORALE**

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base d'isotrétinoïne, d'alotrétinoïne ou d'acitrétinoïne, sous l'autorité de l'ANSM.



**Annexe 6** : Guide médecin pour la prescription de l'isotrétinoïne, d'alotrétinoïne et d'acitrétinoïne par voie orale (première page, le document complet est disponible sur le site internet de l'ANSM). Consulté le 19/11/2025.

**POUR LA DÉLIVRANCE D'ISOTRÉTINOÏNE, D'ALITRÉTINOÏNE ET D'ACITRÉTINE PAR VOIE ORALE**

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base de rétinoïdes oraux, sous l'autorité de l'ANSM.



Zoom

Vous ne devez délivrer ces traitements qu'après avoir vérifié les informations suivantes :

**CHEZ LES FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER**

| Points à vérifier                                 | Isotrétinoïne   | Alitrétinoïne | Acitrétine |
|---|---|---------------|------------|
| Durée de prescription / délivrance                | La prescription et la délivrance doivent être limitées à 30 jours de traitement afin d'assurer un suivi régulier, incluant la réalisation des tests de grossesse et la surveillance clinique et biologique par le médecin.  |               |            |
| Délivrance  | La délivrance doit se faire au plus tard 7 jours après la prescription. Vous devez compléter la carte-patient en indiquant le nom de la spécialité délivrée, la date de délivrance et en apposant votre cachet.   |               |            |
| Test de grossesse négatif                         | Avant chaque délivrance, vous devez vérifier la négativité du test de grossesse mentionnée sur la carte-patient.  |               |            |
| Contraception efficace et continue                | Vous devez vérifier que la patiente utilise au moins une méthode de contraception hautement efficace (dont l'efficacité ne dépend pas de l'absence de l'ovulation telle que dispositif intra-utérin ou implant), ou deux méthodes de contraception complémentaires correctement utilisées (la leur efficacité dépend de l'utilisateur tel que contraceptif oral ou préservatif).<br><br>Une contraception efficace est nécessaire 1 mois avant et doit être poursuivie pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. |               |            |
| Contre-indication en cas de consommation d'alcool | Non applicable  |               |            |

\* L'acitrétine peut se transformer en un métabolite également tératogène : l'Étrétinoïne. La formation de ce métabolite est favorisée par la prise d'alcool (boisson, médicament, alcool) pendant le traitement et dans les 2 mois après l'arrêt du traitement. Il est considéré que ce métabolite, qui se stocke dans les graisses et dont la 1/2 vie d'élimination est d'environ 120 jours, est éliminé au bout de 3 ans.

**CHEZ TOUS LES PATIENTS**

| Points à vérifier                    | Isotrétinoïne  | Alitrétinoïne | Acitrétine |
|--------------------------------------|--|---------------|------------|
| Durée de prescription / délivrance   | Ne jamais donner le traitement à d'autres personnes.   |               |            |
| Avertissements à donner aux patients | Rapporter toutes les capsules ou gélules inutilisées à leur pharmacien à l'arrêt du traitement.<br><br>En raison du risque potentiel pour les fœtus, ne pas faire de don de sang au cours du traitement et pendant 1 mois après l'arrêt du traitement. |               |            |

**Troubles psychiatriques incluant dépression, suicide, tentative de suicide, idées suicidaires**  
La pathologie dont souffre votre patient(e) peut altérer l'estime de soi ; par conséquent vous devez être vigilant vis-à-vis des troubles de l'humeur.  
  
Des cas de dépression, de dépression aggrave, d'amiélie, de tendance agressive, de changements de l'humeur ont été rapportés chez des patient(e)s traités par isotrétinoïne, alitrétinoïne ou acitrétine. De plus, des symptômes psychologiques et de très rares cas d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patient(e)s traités par isotrétinoïne ou alitrétinoïne.  
  
Les troubles psychiatriques se traduisent par des symptômes tels que la tristesse, le

désespoir, un sentiment de culpabilité, de dévalorisation ou d'apathie, une perte de plaisir ou d'intérêt dans les activités, une fatigue, une difficulté à se concentrer, une modification du rythme du sommeil, une modification du poids ou de l'appétit, des idées suicidaires ou des tentatives de suicide, une agitation, une irritabilité, des actions basées sur des impulsions dangereuses.

**Dans le cas où votre patient(e) ou un membre de son entourage vous signale des symptômes pouvant évoquer des troubles dépressifs, n'hésitez pas à diriger votre patient(e) vers le médecin prescripteur.**

**GUIDE DU PHARMACIEN pour la délivrance d'isotrétinoïne, d'alitrétinoïne et d'acitrétine par voie orale<sup>1</sup>**

Ce guide destiné au pharmacien vise à réduire les risques importants identifiés avec les rétinoïdes administrés par voie orale :

- Risques de tératogénéicité, de troubles psychiatriques et de troubles lipidiques associés aux 3 molécules ;
- Risques d'augmentation des transaminases et d'hépatite associés à l'isotrétinoïne et à l'acitrétine.

**Restrictions de prescription**

| Isotrétinoïne  | Alitrétinoïne   | Acitrétine   |
|--|---|--|
| La prescription initiale doit être effectuée uniquement par un dermatologue                        |   |  |
| Les renouvellements ne sont pas restreints aux dermatologues, ils sont possibles par tout médecin. | Les renouvellements ne sont pas restreints aux dermatologues, ils sont possibles par tout médecin sans excéder 6 mois de renouvellements consécutifs (5 renouvellements mensuels au maximum). | Les renouvellements ne sont pas restreints aux dermatologues, ils sont possibles par tout médecin sans excéder 1 an de traitement. Au-delà, une nouvelle prescription par un dermatologue est requise. |

<sup>1</sup> Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base d'isotrétinoïne, d'alitrétinoïne ou d'acitrétine, sous l'autorité de l'ANSM.

**Tératogénéicité et exposition au médicament pendant la grossesse**

L'isotrétinoïne, l'alitrétinoïne et l'acitrétine appartiennent à la classe des médicaments rétinoïdes provoquant des anomalies congénitales graves. L'exposition fœtale à l'une de ces molécules, administrées par voie orale, même pendant de courtes périodes, présente un risque élevé de malformations congénitales et de fausses couches.

Ces traitements sont donc strictement contre-indiqués pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse sont remplies.

Idéalement, après vérification de la négativité du test de grossesse sanguin, la prescription et la délivrance de l'isotrétinoïne, l'alitrétinoïne ou l'acitrétine devraient avoir lieu le même jour.  
  
Si vous avez connaissance d'une grossesse chez une femme traitée avec l'une de ces molécules, le traitement doit être arrêté immédiatement et la femme doit être rapidement adressée à son médecin prescripteur.  
  
Si vous avez connaissance d'une grossesse débutée dans le mois qui suit l'arrêt de l'isotrétinoïne ou l'alitrétinoïne, ou dans les 3 ans qui suivent l'arrêt de l'acitrétine, la femme doit être adressée à son médecin prescripteur.

**Troubles du métabolisme lipidique pouvant conduire à une pancréatite aiguë, augmentation des transaminases et hépatite**

Le traitement par isotrétinoïne, alitrétinoïne ou acitrétine peut être associé à une élévation des taux de lipides sanguins (cholestérol total et triglycérides) et être à l'origine d'une pancréatite aiguë dont les symptômes sont une douleur intense dans le haut de l'abdomen irradiant dans le dos. Le traitement par isotrétinoïne ou acitrétine peut également être associé à une élévation des taux de transaminases, voire causer une hépatite.

Pour une information plus complète, se référer à la base de données publique des médicaments : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Le service d'information médicale et/ou de pharmacovigilance du laboratoire concerné est à votre disposition pour toute information ou question précise concernant ce Guide de délivrance ou traitement : les numéros de téléphone sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

**Déclaration des effets indésirables suspects**

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez et via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>  
  
Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site Internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr>

| DCI           | Dénomination  | Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché  |
|---------------|---|--|
| Isotrétinoïne | Isotrétinoïne Acétra <sup>®</sup> 5/5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle | LABORATOIRE ARROW GENERIQUES<br>Information médicale et Pharmacovigilance<br>Tel : 04 72 71 63 97    |
|               | Contra <sup>®</sup> 5/5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle               | LABORATOIRES BALLEUIL<br>Information médicale et Pharmacovigilance<br>Tel : 01 54 32 11 11           |
|               | Caraca <sup>®</sup> 5/5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle               | PIERRE FABRE MEDICAMENT<br>Information médicale et Pharmacovigilance<br>Tel (n°vert) : 0 800 226 226 |
|               | Procta <sup>®</sup> 5/5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle               | LABORATOIRES EXPANSIENCE<br>Information médicale et Pharmacovigilance<br>Tel (n°vert) : 800 19 29 05 |
|               | Tactino <sup>®</sup> 10 mg, capsule molle                             | LABORATOIRE GLAUSMITHLINE<br>Département Information et Accueil Médical - Tel : 01 39 17 84 44       |
|               | Alizen <sup>®</sup> 5/5 mg, 10 mg, capsule molle                      | PIERRE FABRE MEDICAMENT<br>Information médicale et Pharmacovigilance<br>Tel (n°vert) : 0 800 226 226 |
| Acitrétine    | Soriatane <sup>®</sup> 10 mg, gélule                                  | LABORATOIRE ARROW GENERIQUES<br>Information médicale et Pharmacovigilance<br>Tel : 04 72 71 63 97    |
|               | Soriatane <sup>®</sup> 25 mg, gélule                                  |  |

<sup>®</sup> Marque commerciale ou appellation au groupement.

## VALPROATE ET DERIVES – Feuillet pharmacien

Dispensation chez les filles/adolescentes/femmes susceptibles d'avoir des enfants et chez les adolescents/hommes susceptibles d'avoir des enfants

Les modalités de dispensation détaillées ici sont applicables

| Pour les PATIENTES  | Pour les PATIENTS  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• A compter du 06/01/2025 pour toutes les patientes*</li> <li>• *l'accord de soin demeure valable jusqu'à ce qu'elles soient en mesure de présenter une attestation d'information partagée.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• A compter du 06/01/2025 pour les initiations de traitement</li> <li>• A compter du 30/06/2025 pour les patients en cours de traitement</li> </ul> |

### Les étapes clés

#### 1 Documents obligatoires présentés par le/la patient(e) et/ou son représentant\*

- Pour les filles/adolescentes/femmes: ordonnance initiale d'un neurologue, d'un psychiatre ou d'un pédiatre datant de moins d'un an et attestation d'information partagée dûment complétée et signée par la patiente (ou son représentant légal) et le neurologue, psychiatre ou pédiatre.
- Pour les adolescents/hommes: attestation d'information partagée dûment complétée et signée par le patient (ou son représentant légal) et par un neurologue, psychiatre ou pédiatre à l'initiation du traitement puis par tout médecin lors des renouvellements annuels.
- Le cas échéant pour tous les patients: ordonnance de renouvellement par tout médecin dans l'intervalle d'un an.

##### CAS PARTICULIERS :

- Pour les patientes ne présentant actuellement aucun risque de grossesse ou présentant une stérilité définitive,
  - > Seul le Feuillet 1 de l'attestation d'information partagée doit être présenté.
  - > La prescription peut être effectuée :
    - o par tout médecin en cas de stérilité définitive
    - o par un neurologue, pédiatre ou psychiatre pour les patientes ne présentant actuellement aucun risque de survenue de grossesse

#### 2 Documents à remettre aux patients lors de la dispensation

Remettre la carte patient(e)

- A détacher ou à récupérer à l'intérieur de la boîte
- \*S'assurer que le contenu est compris par le/la patient(e) et/ou son représentant\*.
- Demander au/à la patient(e) de conserver cette carte.

S'assurer que le/la patient(e) et/ou son représentant\* a reçu la brochure d'information également disponible sur le site <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/valproate-et-derives>

#### 3 Informations/conseils à rappeler

| Filles/adolescentes/femmes susceptibles de procréer  | Adolescents/hommes susceptibles de procréer  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; <b>Rappeler la nécessité :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de discuter avec le médecin spécialiste du risque identifié de malformations congénitales majeures et de troubles du développement chez les enfants exposés in utero ;</li> <li>• Rappeler la nécessité d'avoir une méthode de contraception efficace</li> <li>• Rappeler la prise sans interruption pendant toute la durée du traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt ;</li> <li>• Rappeler qu'il est recommandé de réaliser un test de grossesse à intervalles réguliers pendant le traitement (un test de grossesse est recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mIU/l/ml) ;</li> <li>• En cas de suspicion ou désir de grossesse               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Conseiller à la patiente et/ou à son représentant* de ne pas arrêter le traitement par valproate et de contacter :                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- si suspicion d'une grossesse : en urgence son médecin spécialiste ;</li> <li>- si désir de grossesse : immédiatement son médecin spécialiste.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>&gt; <b>Rappeler la nécessité du RDV annuel avec le spécialiste.</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; <b>Rappeler la nécessité :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de discuter avec le médecin du risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les 3 mois précédant la conception ;</li> <li>• Rappeler la nécessité d'avoir une contraception efficace, y compris pour la partenaire de sexe féminin pendant le traitement et au moins 3 mois suivant son arrêt ;</li> <li>• En cas de conception ou désir d'enfant pendant le traitement par valproate et dans les 3 mois après son arrêt, conseiller au patient :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• de contacter son médecin rapidement et de ne pas arrêter le traitement de lui-même sans avis médical ;</li> </ul> </li> <li>• Rappeler la nécessité de ne pas faire de don de sperme pendant le traitement et au moins 3 mois suivant son arrêt ;</li> <li>• Rappeler au patient qu'il a la possibilité de faire congeler son sperme avant de débuter le traitement ;</li> <li>• Rappeler la nécessité du RDV annuel avec le médecin.</li> </ul> </li> </ul> |

L'ensemble des documents cités dans ce feuillet pharmacien ainsi que le guide d'information professionnels de santé sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/valproate-et-derives>

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre régional de pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social.sante.gouv.fr>

QR code pour consulter et imprimer les documents

\*Pour les patient(e)s mineur(e)s, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale; pour les patient(e)s majeur(e)s protégé(e)s par la loi, le représentant légal

## Annexe 8 : VALPROATE ET DÉRIVÉS - Feuillet pharmacien

**URPS Pharmaciens**  
PAYS DE LA LOIRE

**Mon Espace Santé**  
en savoir plus

### LE GUIDE D'ENTRETIEN FEMME ENCEINTE

**Pour qui ?**

Les femmes enceintes quelque soit le stade de la grossesse.

**Durée**

5-10min en entretien unique au comptoir.

**Rémunération**

Directement au comptoir en facturant seul le code acte SFE (Entretien Femme Enceinte) d'une valeur de 5€ TTC. Le taux de prise en charge de ce code par l'AM est de 70% (100% à partir du 6ème mois).  
Prescripteur = le pharmacien.

**Objectif ?**

Sensibiliser aux risques liés à la consommation de substances tératogènes ou foeto-toxiques pendant la grossesse et à l'importance de la vaccination.

#### Quelles questions poser ?

##### Traitements prescrits ou en automédication

« Prenez-vous des traitements (prescrits ou automédication) ? »

Recommandations de l'ANSM et du CRAT

- Vigilance particulière aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène ou l'aspirine qui ne doivent jamais être pris après le 5e mois de grossesse ;
- Éviquer de manière générale les risques liés à la prise de médicaments / automédication ;
- L'importance de ne pas arrêter un traitement chronique sans avis médical ;
- Sensibiliser aux pictogrammes de la grossesse

##### Risques liés à la consommation ou à l'utilisation d'autres substances

Recommandations de l'ANSM et du CRAT

« Avez-vous recours à de la phytothérapie, de l'aromathérapie ou de l'homéopathie ? »

« Prenez-vous des compléments alimentaires ? »

« Connaissez-vous les risques pendant votre grossesse sur la prise de tabac, d'alcool ou de cannabis ? »

- Prévention/sevrage alcool, tabac, drogue ;
- Éviter la prise de compléments alimentaires sans avis médical et/ou pharmaceutique ;
- Vigilance sur les médicaments dits « naturels » : phytothérapie et aromathérapie, homéopathie...

##### Informations des professionnels de santé

« Avez-vous informé de votre grossesse tous les professionnels de santé qui vous suivent ? »

- Pour qu'ils puissent en tenir compte dans sa prise en charge.  
Par exemple : radiologue, dentiste (notamment s'il réalise un panoramique dentaire)...

#### Vaccination

« Êtes-vous à jour dans vos vaccins ? »

Calendrier vaccinal

- Importance de la vaccination pendant la grossesse :  
Contre la grippe et la Covid-19 ;  
Contre la coqueluche est recommandée à partir du 2ème trimestre de grossesse. Elle permet de transmettre à l'enfant via le placenta, les anticorps nécessaires pour le protéger dans ses premiers mois de vie (vaccination à réaliser à chaque grossesse quelque soit le statut vaccinal de la mère).  
Pour rappel, la coqueluche entraîne une hospitalisation systématique pour les nourrissons infectés entre 0-3 mois de vie ;  
Attention : vaccins vivants atténués à éviter (risque potentiel d'infection du fœtus) (ex : ROT).

#### Messagerie sécurisée

« Souhaitez-vous un récapitulatif de notre échange par mail ? »

Mon Espace Santé en savoir plus

- Envoyer via la messagerie sécurisée de Mon Espace Santé à votre patiente, le lien vers la page « Grossesse : démarches et accompagnement » du site ameli.fr sur laquelle est disponible le guide réalisé par l'Assurance Maladie « ma maternité » ;
- KIT Grossesse
- Envoyer le récapitulatif proposé par l'URPS Pharmaciens Pays de la Loire par MSS.

Vous pouvez copier-coller le contenu du mail ci-dessous ou télécharger ce fichier

Bonnevenue sur Mailto, votre messagerie sécurisée de santé

monespace.sante.fr

Mme X,

Nous avons effectué ce jour, un entretien pharmaceutique au sujet de votre grossesse.

Nous vous proposons ci-dessous une synthèse des échanges :

- Importance de la vaccination
- Pas d'automédication (notamment les traitements dits « naturels »), vigilance à la prise de compléments alimentaires
- Pas d'arrêt de traitement sans avis médical
- Informer tous les professionnels de santé de votre grossesse
- Risques engendrés par la prise d'alcool, de tabac, de drogue

Pour aller plus loin, nous trouvons ci-dessous des éléments utiles tout au long de votre grossesse :

- <https://ansm.sante.fr/dossiers-et-matieres/medicaments-et-grossesse>
- <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/grossesse>
- <https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/Quid%20maternite%20.pdf>
- <https://lbgrossesse.fr/lbg-grossesse/>

L'ensemble de l'équipe officielle se tient à votre disposition si certaines interrogations persistent.

Vous pouvez utiliser cette messagerie sécurisée pour interagir avec nous pour toute question.

Cordialement,  
L'équipe officielle.

#### en savoir plus avec PHARMAPRAT

- sur l'entretien femme enceinte
- sur la vaccination

## Annexe 9: Guide d'entretien femme enceinte de l'URPS Pays de la Loire



## ATTESTATION D'INFORMATION PARTAGÉE

Attestation destinée aux **ADOLESCENTS** et **HOMMES** susceptibles d'avoir des enfants et traités par les spécialités à base de valproate :

Dépakine<sup>®</sup>, Dépakine Chrono<sup>®</sup>, Micropakine<sup>®</sup>,  
Dépakote<sup>®</sup> ou Dépamide<sup>®</sup> et leurs génériques

- Cette attestation est remise par un médecin, aux adolescents et hommes susceptibles d'avoir des enfants (ou à leur représentant légal\*) et traités par valproate.
- Les médicaments à base de valproate disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France uniquement dans le traitement de l'épilepsie et du trouble bipolaire.
- *NB : Les spécialités Dépakote, Dépamide et leurs génériques sont indiqués uniquement chez l'adulte.*
- Cette attestation vise à s'assurer que tous les risques et les informations relatifs à l'utilisation du valproate lors de la conception ont bien été expliqués au patient (et/ou son représentant légal\*) et ont bien été compris.
- Chez les adolescents et les hommes susceptibles de procréer, un traitement par valproate doit être initié uniquement par un médecin spécialiste neurologue, psychiatre ou pédiatre. Le traitement peut ensuite être renouvelé par tout médecin.
- La présente attestation doit être complétée (parties A et B) et signée par le médecin et le patient (et/ou son représentant légal\*) :
- à l'initiation du traitement par un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre)
- puis chaque année, par tout médecin
- et quand le patient envisage de concevoir un enfant
- Un exemplaire complété et signé :
  - sera conservé et archivé par le médecin (il est conseillé de sauvegarder une version électronique dans le dossier du patient) ;
  - sera conservé par le patient (ou son représentant légal\*) ;
  - une copie sera transmise au médecin traitant

Cette attestation devra impérativement être présentée à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

▼ Ces médicaments font l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Les documents d'informations (Résumé des Caractéristiques du produit et notices) sont consultables sur la base de données publique des médicaments : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Des documents complémentaires sont disponibles sur le site de l'ANSM à l'adresse URL suivante : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-crossesec/valproate-et-crossesec>

Ce document a été élaboré sous l'autorité de l'ANSM en collaboration avec les associations de patients et les sociétés savantes, en prenant en compte les recommandations du PRAC\*\* et les commentaires des laboratoires commercialisant des médicaments à base de valproate qui en assurent la diffusion.

\* Pour les patients mineurs, les parents ou les personnes titulaires de l'autorité parentale - pour ne pas mentionner professe par la loi, le représentant légal.  
\*\* PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance et réponse européenne des médicaments (EURL)  
Version 1 - novembre 2014 - Document diffusé sous réserve de l'ANSM

Attestation destinée aux **ADOLESCENTS** et **HOMMES** susceptibles d'avoir des enfants traités par les spécialités à base de valproate :

Dépakine<sup>®</sup>, Dépakine Chrono<sup>®</sup>, Micropakine<sup>®</sup>,  
Dépakote<sup>®</sup> ou Dépamide<sup>®</sup> et leurs génériques

### A À remplir et signer par le médecin

Nom et prénom du patient : \_\_\_\_\_ (si applicable) : \_\_\_\_\_

Nom et prénom de son représentant légal\* (si applicable) : \_\_\_\_\_

**Tout médecin** ; le renouveler l'attestation initiale d'un médecin spécialiste

Je confirme que le patient susmentionné a besoin de valproate et que j'ai abordé avec lui les informations suivantes :

- Le risque potentiel de troubles neuro-développementaux chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les trois mois précédant la conception.
- Une étude observationnelle rétrospective menée dans trois pays nordiques suggère une augmentation du risque de troubles neuro-développementaux (TND) chez les enfants (de 0 à 11 ans) nés de pères traités par valproate en monothérapie dans les 3 mois précédant la conception par rapport à ceux dont les pères étaient traités par lamotrigine ou lévétiracétam en monothérapie avec un hazard ratio (HR) ajusté de 4,58 (IC à 95 % : 1,09-207).
- Le risque cumulé de TND, ajusté sur les principaux facteurs de confusion et de risque paternels et maternels, était, selon les pays, compris entre 4,0% et 5,9% dans le groupe des pères exposés au valproate, et de 2,3% à 3,2% dans le groupe des pères exposés à la lamotrigine ou au lévétiracétam en monothérapie.
- Le nombre de patients inclus dans l'étude n'était pas suffisant pour étudier les associations avec des sous-types spécifiques de troubles neuro-développementaux (par exemple, troubles de l'apprentissage, troubles de la communication), les troubles de déficit de l'attention/du hyperactivité, les troubles du mouvement).
- L'étude n'a pas évalué le risque de TND chez les enfants nés d'hommes ayant arrêté le valproate plus de 3 mois avant la conception.

La nécessité d'une réévaluation régulière (au moins une fois par an) du traitement et la prise en compte d'alternatives thérapeutiques par un médecin.

La nécessité d'une contraception efficace, y compris pour la partenaire de sexe féminin, pendant le traitement par valproate et au moins 3 mois après l'arrêt du traitement.

La nécessité de ne pas faire de don de sperme pendant le traitement par valproate et au moins 3 mois après l'arrêt du traitement.

La possibilité d'envisager de faire conserver son sperme avant de débuter le traitement.

La nécessité pour le patient de consulter son médecin spécialiste dès qu'il envisage de concevoir un enfant et avant d'arrêter la contraception, afin de discuter des alternatives thérapeutiques avant la conception.

La nécessité pour le patient et sa partenaire de sexe féminin de consulter rapidement leur médecin respectif en cas de grossesse alors que le patient est sous traitement ou dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement, pour évaluation et conseil.

Que le patient ne doit en aucun cas arrêter son traitement par valproate sans en parler à son médecin spécialiste, car l'épilepsie ou le trouble bipolaire pourraient s'aggraver.

J'ai remis au patient (et/ou à son représentant légal) un exemplaire de la brochure d'information sur le valproate destinée aux adolescents/hommes susceptibles de procréer.

Nom du médecin : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

Signature et tampon : \_\_\_\_\_

**Annexe 11:** Attestation d'information partagée destinée aux adolescents et aux hommes susceptibles d'avoir des enfants et traités par des spécialités à base de valproate (première page, le document complet est disponible sur le site internet de l'ANSM). Consulté le 19/11/2025.



**REMARQUE**

Handwritten notes in the 'REMARQUE' section:

1. Valproate est contre-indiqué chez les femmes enceintes et allaitantes.

2. Valproate est contre-indiqué chez les femmes enceintes et allaitantes.

**Annexe 12** : Valproate, contraception et grossesse, brochure patiente (première page, le document complet est disponible sur le site internet de l'ANSM). Consulté le 19/11/2025.





# MÉDICAMENTS & GROSSESSE


## LES BONS RÉFLEXES

**ENCEINTE,  
LES MÉDICAMENTS,  
C'EST PAS  
N'IMPORTE COMMENT !**


Une grossesse se prépare, en particulier si vous prenez des médicaments, qui peuvent être dangereux pour votre enfant. En principe, les médicaments, y compris ceux vendus sans ordonnance, doivent être évités pendant la grossesse. Parlez-en toujours avec votre professionnel de santé : lui seul peut vous conseiller et décider si vous pouvez ou non prendre un médicament.

**LE SAVIEZ-VOUS ?**

Des pictogrammes d'avertissement "femme enceinte" figurent sur les boîtes de médicaments qui peuvent présenter un risque s'ils sont pris pendant la grossesse. Pensez à vérifier la présence du pictogramme et à demander conseil à votre professionnel de santé.



**XXXXXXXX - GROSSESSE**  
Ne pas utiliser et/ou éviter pendant la grossesse  
L'usage en période d'allaitement doit également être évité



**XXXXXXXX - GROSSESSE**  
Ne pas utiliser chez la femme enceinte  
L'usage en période d'allaitement doit également être évité

Annexe 14 : Guide public médicaments et grossesse.

**ansm**  
Agence nationale  
de sécurité  
des médicaments

**ENCEINTE,  
LES MÉDICAMENTS,  
C'EST PAS  
N'IMPORTE COMMENT !**

**Adoptez les bons réflexes**

**POUR PRÉPARER  
ET VIVRE VOTRE  
GROSSESSE  
SÉRÈNEMENT**

Rendez-vous sur

[medicamentsgrossesse.fr](http://medicamentsgrossesse.fr)

Vous y retrouverez des informations et des conseils sur l'usage des médicaments pendant la grossesse.

**CERTAINS MÉDICAMENTS  
COMPONENT DES RISQUES  
POUR VOTRE SANTÉ ET CELLE  
DE VOTRE ENFANT.**

Ces risques varient selon le stade de la grossesse et le type de médicament.  
Parlez-en avec les professionnels de santé qui vous suivent.



[medicamentsgrossesse.fr](http://medicamentsgrossesse.fr)

@medicamentsgrossesse

Rendez-vous sur

**4 RÈGLES  
D'OR**

**◆ PRÉPAREZ VOTRE  
GROSSESSE AVEC  
VOTRE MÉDECIN OU  
VOTRE SAGE-FEMME**

Ils feront le point sur votre état de santé et sur vos traitements en cours.

**◆ NE FAITES PAS D'AUTOMÉDICATION**

Demandez toujours l'avis d'un professionnel de santé avant de prendre un médicament, y compris ceux sans ordonnance, ceux issus d'une ancienne prescription ainsi que ceux à base de plantes et les huiles essentielles.

**◆ N'ARRÊTEZ JAMAIS SEULE  
VOTRE TRAITEMENT**

Vous pouvez perdre les bénéfices de votre traitement, ou vos symptômes peuvent réapparaître et mettre votre santé et celle de votre bébé en danger.

**◆ INFORMEZ TOUS LES  
PROFESSIONNELS DE SANTÉ  
QUI VOUS SUIVENT**

Médecin, pharmacien, dentiste... Ils tiendront compte de votre grossesse dans votre prise en charge.

**CARDIOLIN**  
Produit à base de  
Lactobacillus reuteri

**Annexe 15:** Enceinte, les médicaments, c'est pas n'importe comment ! Dépliant à mettre dans la poche



**MÉDICAMENTS AU COURS DE LA GROSSESSE: LES EFFETS POSSIBLES À PRENDRE EN COMPTE**

- **Les effets malformatifs:** Selon la période développementale au cours de la grossesse, certains médicaments sont susceptibles de provoquer des effets sur le développement embryon qui assure l'enfant à naître. On distingue ainsi :
  - **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 déléters différés chez l'enfant, à distance de la naissance (ex. : troubles cognitifs, troubles du comportement, troubles sensoriels, à définir). À risque pendant la grossesse, il a été identifié, le risque concerné étant particulièrement élevé, de l'absence de l'organe et de la malformation congénitale.
- **Les effets fœtotoxiques:** Effets sur la croissance fœtale, la maturation histologique ou la fonction des organes en place. La malformation fœtale est définie par la présence d'un défaut de développement fœtal à la fin de la grossesse.

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP) : LE DOCUMENT DE RÉFÉRENCE**

La notice grossesse du RCP (rubrique 4-5) est généralement constituée des éléments suivants :

- **Les données animales**
- **Les données cliniques**
- **Les 6 niveaux de conduite à tenir** (qui régulent la prescription et de la combinaison de ces données animales et cliniques (voir le détail ci-dessous).



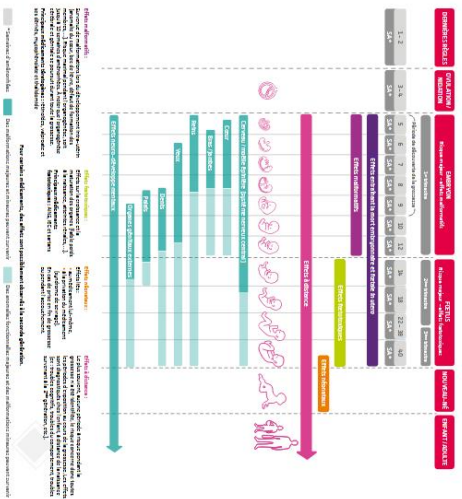
- **Garantir à l'enfant que toute femme en âge de concevoir ait un accès à un conseil génétique ou pour elle-même.** En effet, la période à haut risque de malformation est majeure correspond souvent à une période où la femme et le médecin ignorent encore la grossesse.
- **Informer sur la nécessité d'anticiper et de planifier un projet de grossesse (c'est-à-dire, plus particulièrement, l'absence de grossesse programmée d'une consultation préconceptionnelle, la mise en place d'une contraception adaptée, etc. en particulier, si nécessaire).**
- **Ne pas hésiter à se renseigner auprès des professionnels de santé concernés (généraliste, gynécologue-obstétricien, pharmacien, etc.) en cas de traitement médicamenteux, tout en maintenant l'équilibre clinique de la patiente, en particulier, si nécessaire :**
  - Informer la patiente sur les risques potentiels d'un traitement médicamenteux (avant de prendre tout médicament (over-the-counter, l'automédication) et les médicaments sans ordonnance).
  - Ne pas hésiter à se renseigner auprès des professionnels de santé concernés (généraliste, gynécologue-obstétricien, pharmacien, etc.) en cas d'exposition au cours de la grossesse et/ou auprès des spécialistes (obstétriciens, etc.)



D'un point de vue général, l'utilisation de médicaments doit être évitée au cours de la grossesse. Cependant, une affection aiguë ou chronique peut nécessiter le prise en charge médicamenteuse de la patiente. Ainsi, quand un traitement s'avère nécessaire, il est indispensable de le prescrire et de le suivre, également, soigneusement afin de pouvoir limiter les risques.

### LES RISQUES AU COURS DE LA GROSSESSE

Selon le mode d'exposition au cours de la grossesse, certains médicaments sont susceptibles de provoquer des effets sur le développement embryonnel ou sur l'activité fœtale.



**POUR RAPPEL :** Dans la prescription de médicaments pendant une exposition médicamenteuse, la fréquence globale de l'exposition est un facteur déterminant de l'impact des médicaments sur le développement embryonnaire et fœtal.

### LES 6 NIVEAUX DE CONDUITE À TENIR RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP) : COMMENT LES COMPRENDRE ?

Définir chaque niveau de RCP, une signification précise...

- NIVEAU DE CONDUITE EN TENS :** Ne doit jamais être utilisé au cours de la grossesse (contre-indiqué). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.
- SIGNIFICATION EN TERMES DE RISQUE :** Effet tératogène et/ou embryotoxique démontré chez les animaux, quel que soit le moment de l'exposition.
- Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, indépendamment du moment de l'exposition, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.**
- Discrétion ou contre-indication au cours de la grossesse et/ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.**
- A éviter au cours de la grossesse par mesure de précaution.**
- Utilisation possible au cours de la grossesse, si l'exposition est limitée à un trimestre ou à deux trimestres consécutifs.**
- Utilisation possible au cours de la grossesse, si l'exposition est limitée à un trimestre ou à deux trimestres consécutifs.**
- Utilisation possible au cours de la grossesse, si l'exposition est limitée à un trimestre ou à deux trimestres consécutifs.**

Annexe 17: Médicaments et grossesse, fiche pratique pour les pharmaciens (recto) (disponible sur le site de l'ANSM)

## **Bibliographie**

1. Rapport de la commission des 1000 premiers jours [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport-1000-premiers-jours.pdf>
2. Santé Publique France [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Les 1000 premiers jours. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/la-sante-a-tout-age/la-sante-a-tout-age/les-1000-premiers-jours>
3. Santé Publique France [Internet]. [cité 17 avr 2026]. Site internet des 1000 premiers jours. Disponible sur: <https://www.1000-premiers-jours.fr/fr>
4. Nouvelle série du *Lancet*: investir dans le développement des jeunes enfants contribue à leur plein éveil et à la prospérité des communautés [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/05-10-2016-investing-in-early-childhood-development-essential-to-helping-more-children-and-communities-thrive-new-lancet-series-finds>
5. The Lancet [Internet]. [cité 17 avr 2026]. Advancing Early Childhood Development: from Science to Scale An Executive Summary for The Lancet's Series. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/stories/series/ecd/Lancet\\_ECD\\_Executive\\_Summary-1507044811487.pdf](https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/stories/series/ecd/Lancet_ECD_Executive_Summary-1507044811487.pdf)
6. Ministère de la santé, des familles, de l'autonomie et des personnes handicapées [Internet]. 2023 [cité 18 avr 2026]. Les 1000 premiers jours de l'enfant - Là où tout commence. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/sante-des-populations/1000jours/>
7. Santé Publique France [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Lancement de la première campagne sur les 1 000 premiers jours de vie : « Devenir parent, c'est aussi se poser des questions ». Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/lancement-de-la-premiere-campagne-sur-les-1-000-premiers-jours-de-vie-devenir-parent-c-est-aussi-se-poser-des-questions>
8. UNICEF [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Les premiers moments comptent | UNICEF. Disponible sur: <https://www.unicef.org/fr/premiers-moments-comptent>
9. Aebischer N. Cardiopathies et grossesse. *Med Hyg.* 2002;2393:1072-7. doi:10.53738/REVMED.2002.-2.2393.1072
10. Muñoz JL. Physiologie de la grossesse [Internet]. Vol. 2024. Le Manuel MSD; 2024 [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gynecologie-et-obstetrique/prise-en-charge-de-la-femme-enceinte-et-suivi-de-la-grossesse/physiologie-de-la-grossesse>
11. Eke AC. An update on the physiologic changes during pregnancy and their impact on drug pharmacokinetics and pharmacogenomics. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2022;33(5):581-98. doi:10.1515/jbcpp-2021-0312
12. Plantier L. Particularités de la physiologie respiratoire au cours de la grossesse normale. *Rev Mal Respir.* 2024;41(9):680-4. doi:10.1016/j.rmr.2024.08.001

13. Daccord C, Fitting JW. Poumon et grossesse. Rev Med Suisse. 2013;407(40):2142-9. doi:10.53738/REVMED.2013.9.407.2142
14. Bonnet MP. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Anesthésie de la femme enceinte en dehors du contexte obstétrical. Disponible sur: <https://sfar.org/wp-content/uploads/2018/10/Anesthesie-de-la-femme-enceinte-en-dehors-du-contexte-obstetrical.pdf>
15. Assayed Leonardi N, Martel P, Vachette M, Roth B. Hydronéphrose pendant la grossesse. Urol Prax. 2022;24(3):105-11. doi:10.1007/s41973-022-00185-y
16. Wiles K, Bramham K, Seed PT, Nelson-Piercy C, Lightstone L, Chappell LC. Serum Creatinine in Pregnancy: A Systematic Review. Kidney Int Rep. 2018;4(3):408-19. doi:10.1016/j.ekir.2018.10.015
17. Bessaguet F, Desmoulière A. Physiologie de la grossesse. Actual Pharm. 2023;62(628):18-21. doi:10.1016/j.actpha.2023.06.005
18. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Médicaments et grossesse. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/medicaments-et-grossesse>
19. Beghin D. Impact de la grossesse sur la pharmacocinétique des médicaments : quelles répercussions en pratique ? Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 2022;50(5):422-5. doi:10.1016/j.gofs.2022.02.076
20. Hesse MR, Prins JR, Hooge MNL de, Winter HLJ, Kosterink JGW, Touw DJ, et al. Pharmacokinetics and Target Attainment of Antimicrobial Drugs Throughout Pregnancy: Part I- Penicillins. Clin Pharmacokinet. 2023;62(2):221-47. doi:10.1007/s40262-023-01211-z
21. Lagarce L, Briet M. Médicaments et grossesse, une grande vigilance pour une utilisation raisonnée. Actual Pharm. 2023;62(628):29-33. doi:10.1016/j.actpha.2023.06.008
22. ANSM. Dossier thématique - Médicaments et grossesse [Internet]. [cité 28 juin 2025]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse>
23. NBC News [Internet]. 2004 [cité 18 avr 2026]. Report: Accutane maker ignored warning. Disponible sur: <http://www.nbcnews.com/health/health-news/report-accutane-maker-ignored-warning-flna1C9440438>
24. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=phocom%C3%A9lie>
25. Abadie RB, Keller CL, Jones NT, Mayeux EL, Klapper RJ, Anderson L, et al. Review of Teratogenic Effects of Leflunomide, Accutane, Thalidomide, Warfarin, Tetracycline, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. Cureus. 2023. doi:10.7759/cureus.50465
26. ANSM. Dossier thématique - Acné sévère et traitement par isotrétinoïne [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/acne-severe-et-traitement-par-isotretinoine-durant-la-grossesse>
27. ANSM. Actualité - Traitement contre l'acné sévère avec isotrétinoïne orale : l'ANSM informe d'un risque potentiel de troubles neuro-développementaux en cas d'exposition pendant la grossesse [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-contre>

lacne-severe-avec-isotretinoine-orale-lansm-informe-dun-risque-potentiel-de-troubles-neuro-developpementaux-en-cas-dexposition-pendant-la-grossesse

28. ANSM. Isotrétinoïne orale : troubles psychiatriques et risque en cas de grossesse - Vidéo Dailymotion [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.dailymotion.com/video/x8jrjioe>
29. ANSM. Isotrétinoïne orale : contraception obligatoire - Vidéo Dailymotion [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.dailymotion.com/video/x8jrivo>
30. Meddispar - Rappel des conditions de dispensation de l'isotrétinoïne par voie orale [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Actualites/2023/RAPPEL-DES-CONDITIONS-DE-DISPENSATION-DE-L-ISOTRETINOINE-VOIE-ORALE>
31. Vargesson N, and Stephens T. Thalidomide: history, withdrawal, renaissance, and safety concerns. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(12):1455-7. doi:10.1080/14740338.2021.1991307
32. Benkimoun P. Un scandale qui a renforcé la pharmacovigilance [Internet]. 9 avr 2010 [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/planete/article/2010/04/09/un-scandale-qui-a-renforce-la-pharmacovigilance\\_1331285\\_3244.html](https://www.lemonde.fr/planete/article/2010/04/09/un-scandale-qui-a-renforce-la-pharmacovigilance_1331285_3244.html)
33. L'expérimentation animale donne-t-elle une fausse sécurité? [Internet]. [cité 21 avr 2026]. Disponible sur: <https://sciencesnaturelles.ch/id/Nq872>
34. Lam C, Patel P. Food, Drug, and Cosmetic Act. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cité 21 avr 2026]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585046/> PubMed PMID: 36251824.
35. VIDAL [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Thalidomide : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/thalidomide-5518.html>
36. ANSM. Dossier thématique - Les programmes de prévention des grossesse [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/les-programmes-de-prevention-des-grossesses>
37. Diethylstilbestrol et effets sur la santé • Cancer Environnement. Cancer Environnement [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/diethylstilbestrol/>
38. Que sont les perturbateurs endocriniens? [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/que-sont-les-perturbateurs-endocriniens>
39. Riviere JP. VIDAL [Internet]. 2016 [cité 18 avr 2026]. Valproate de sodium et grossesse : résultats d'une vaste étude observationnelle, plan d'action et d'indemnisation. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/19909-valproate-de-sodium-et-grossesse-resultats-d-une-vaste-etude-observationnelle-plan-d-action-et-d-indemnisation.html>
40. Guide valproate et dérivés destiné aux professionnels de santé qui initient/suivent la prise d'un traitement par valproate\* chez les filles/adolescentes/ femmes susceptibles de procréer et chez les adolescents/hommes susceptibles de procréer [Internet]. [cité 27 mars 2025]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2025/01/17/valproate-guide-pds-v7-novembre-2024.pdf>

41. ANSM. Actualité - Le valproate est interdit pendant la grossesse et ne doit plus être prescrit aux filles, adolescentes et femmes en âge de procréer (sauf circonstances exceptionnelles) - Communiqué [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/le-valproate-est-interdit-pendant-la-grossesse-et-ne-doit-plus-etre-prescrit-aux-filles-adolescentes-et-femmes-en-age-de-procreer-sauf-circonstances-exceptionnelles-communique>
42. ANSM [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Information de sécurité - Valproate et dérivés : contre-indicat. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/valproate-et-derivees-contre-indication-pendant-la-grossesse-sauf-situations-exceptionnelles-et-programme-de-prevention-des-grossesses>
43. ANSM [Internet]. [cité 18 avr 2026]. MARR - Valproate et dérivés. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/valproate-et-derivees>
44. Spiesser-Robelet L, Haro-Brunet É. Des entretiens dédiés aux femmes enceintes. Actual Pharm. 2023;62(628):34-9. doi:10.1016/j.actpha.2023.06.009
45. Cespharm - Médicaments et grossesse : une campagne pour rappeler les bons réflexes [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/actualites/2024/medicaments-et-grossesse-une-campagne-pour-rappeler-les-bons-reflexes>
46. Grossesse : suivi médical et accompagnement | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/devenir-parent/grossesse/grossesse-en-bonne-sante/grossesse>
47. ANSM. Enceinte, les médicaments, c'est pas n'importe comment ! [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/enceinte-les-medicaments-cest-pas-nimporte-comment>
48. ANSM. Médicaments et grossesse : Quels sont les risques ? Podcast [1/2] - Vidéo Dailymotion [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.dailymotion.com/video/x87lvqs>
49. ANSM. Médicaments et grossesse : Comment me soigner sans risque ? Podcast [2/2] - Vidéo Dailymotion [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.dailymotion.com/video/x87xyg8>
50. ANSM. Médicaments et grossesse, adoptez les bons réflexes ! - Vidéo Dailymotion [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.dailymotion.com/video/x81kqg0>
51. ANSM. Anticiper la grossesse de sa patiente : le partage d'expérience du Dr Bouquet, médecin généraliste - Vidéo Dailymotion [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.dailymotion.com/video/x81kqfx>
52. ANSM. Médicaments pendant la grossesse - Vidéo Dailymotion.
53. ANSM. Médicaments et allaitement : les bons réflexes de la sage-femme - Vidéo Dailymotion [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.dailymotion.com/video/x8bp45y>
54. ANSM. Automédication et grossesse, retrouvez les bons réflexes à adopter avec Stéphane Tellez, pharmacien - Vidéo Dailymotion [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.dailymotion.com/video/x85f76n>

55. ANSM. Envie d'un bébé ? Retrouvez les bons réflexes à adopter avec le Dr Bouquet, médecin généraliste - Vidéo Dailymotion [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.dailymotion.com/video/x81kqfv>
56. Les clés pour une grossesse sereine [Internet]. 2021 [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=SCQptTpZF5c>
57. ANSM. Les maux de la grossesse - Vidéo Dailymotion [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.dailymotion.com/video/x859j7l>
58. ANSM. Allaitement et médicament : on fait comment... - Vidéo Dailymotion [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.dailymotion.com/video/x8bp45w>
59. ANSM. « L'information est vitale » Témoignage de Nathalie Orti, maman d'un enfant atteint de troubles du développement et membre de l'Apesac - Vidéo Dailymotion [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.dailymotion.com/video/x85v1mu>
60. ANSM. Atteinte de maladie chronique et envie d'un bébé, que faut-il savoir ? - Vidéo Dailymotion [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.dailymotion.com/video/x86h051>
61. Arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits.
62. Pictogrammes « Grossesse » sur les conditionnements des médicaments : l'intention est bonne, le résultat calamiteux – Le CRAT [Internet]. 1 févr 2018 [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/1691/>
63. Bertrand D, Piedeloup I, Mattoug S, Liabeuf S, Gras-Champel V. Évaluation et impact des pictogrammes « grossesse » apposés sur les conditionnements extérieurs des médicaments : enquête auprès de 281 femmes. *Therapies*. 2020;75(5):449-58. doi:10.1016/j.therap.2019.11.001
64. Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Erreurs médicamenteuses... en bref. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/erreurs-medicamenteuses-bref/>
65. Qu'est-ce qu'un accident médical non fautif ? Association Victimes de France AIVF [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://association-aide-victimes-france.fr/accueil-association-daide-a-lindemnisation-victimes/responsabilite-medicale-accident-medical/quest-ce-quun-accident-medical-non-fautif>
66. Insee. Âge moyen de la mère à l'accouchement - Hauts-de-France | Insee [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/010607876>
67. Nilsen K, Staff AC, Krogsrud SK. Paracetamol use in pregnancy: Not as safe as we may think? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(6):652-6. doi:10.1111/aogs.14557
68. Koehn L, Habgood M, Huang Y, Dziegielewska K, Saunders N. Determinants of drug entry into the developing brain. *F1000Research*. 2019;8:1372. doi:10.12688/f1000research.20078.1
69. Koehn LM, Huang Y, Habgood MD, Kysenius K, Crouch PJ, Dziegielewska KM, et al. Effects of paracetamol (acetaminophen) on gene expression and permeability properties of the rat placenta and fetal brain. *F1000Research*. 2020;9:573. doi:10.12688/f1000research.24119.2

70. Addo KA, Palakodety N, Fry RC. Acetaminophen Modulates the Expression of Steroidogenesis-Associated Genes and Estradiol Levels in Human Placental JEG-3 Cells. *Toxicol Sci.* 2020;179(1):44-52. doi:10.1093/toxsci/kfaa160
71. Gervin K, Nordeng H, Ystrom E, Reichborn-Kjennerud T, Lyle R. Long-term prenatal exposure to paracetamol is associated with DNA methylation differences in children diagnosed with ADHD. *Clin Epigenetics.* 2017;9:77. doi:10.1186/s13148-017-0376-9
72. Norwegian Institute of Public Health [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study (MoBa). Disponible sur: <https://www.fhi.no/en/ch/studies/moba/>
73. Ji Y, Azuine RE, Zhang Y, Hou W, Hong X, Wang G, et al. Association of Cord Plasma Biomarkers of In Utero Acetaminophen Exposure With Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in Childhood. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(2):180-9. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.3259
74. Baker BH, Lugo-Candelas C, Wu H, Laue HE, Boivin A, Gillet V, et al. Association of Prenatal Acetaminophen Exposure Measured in Meconium With Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Mediated by Frontoparietal Network Brain Connectivity. *JAMA Pediatr.* 2020;174(11):1073-81. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.3080
75. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens>
76. Tanaka S, Hori S, Satoh H, Sawada Y. Prediction of fetal ductus arteriosus constriction by systemic and local dermatological formulations of NSAIDs based on PK/PD analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016;54(10):782-94. doi:10.5414/CP202532
77. Ibuprofène – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 20 juin 2023 [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/15292/>
78. Rivière P. Attention à la prise d'ibuprofène pendant la grossesse. Salle de presse de l'Inserm [Internet]. 10 mars 2017 [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/attention-a-la-prise-dibuprofene-pendant-la-grossesse/27524/>
79. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Hormones thyroïdiennes de synthèse. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-et-thyroide>
80. Dr. Gael Guian Chirurgie Thyroïde [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Lévothyrox et grossesse : adaptation du traitement et suivi recommandé. Disponible sur: <https://www.paris-thyroide.fr/actualites/levothyrox-grossesse>



REÇU LE 16 FEV. 2026

**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE - THÈSE D'EXERCICE**

Nom et Prénom de l'étudiant : LORIMIER Amandine..... INE :0909036071L.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 05/05/2026..... à 18h30..... Amphithéâtre ou salle : *Pauling*.....

**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 : *Amandine Lorimier*  
Signé par :  
Amandine Lorimier  
4ED8A7FCB87E49E...

**Avis du directeur de thèse**

Nom :GARAT..... Prénom :Anne.....

Favorable  Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Je certifie que la thèse provisoire de M Amandine Lorimier ..... ne nécessite plus de modifications majeures avant la soutenance de thèse

Date : 12/02/2026

Signature : *Anne Garat*  
Signé par :  
Anne Garat  
BACC817C68134D2...

**Avis du président du jury**

Nom : Guillaume..... Prénom : Garçon.....

Favorable  Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 15/02/2026

Signature : *Guillaume Garçon*  
Signé par :  
Guillaume Garçon  
3E7C7AADB1E84AA...

**Décision du Vice-Doyen**

Favorable  Défavorable

Le *11/03/2026*.....

Le Vice-Doyen

Pascal ODOU



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

UFR3S-Pharmacie

## DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2025/2026

**Nom : LORIMIER**

**Prénom : Amandine**

**Titre de la thèse : Les erreurs médicamenteuses et les accidents thérapeutiques chez la femme enceinte : rôle du pharmacien d'officine et étude de cas pris en charge au centre antipoison de Lille**

**Mots-clés : Erreurs médicamenteuses, accidents thérapeutiques, femme enceinte, Centre Antipoison de Lille, suivi, pharmacien d'officine.**

---

### **Résumé :**

La grossesse est une période à risque pour la santé de la mère et du fœtus, en particulier en cas d'erreur médicamenteuse ou d'accident thérapeutique. C'est pourquoi il est pertinent d'étudier les circonstances qui ont mené à ce que de tels événements se produisent ainsi que leurs conséquences sur la suite de la grossesse et sur la santé de l'enfant à naître.

Une étude observationnelle menée sur 62 cas d'erreurs médicamenteuses ou d'accidents thérapeutiques survenus entre 2020 et 2022 issus de la base de données du Centre Antipoison de Lille cherche à relever les détails de la survenue de ces intoxications et les molécules les plus accidentogènes.

Le pharmacien d'officine a un rôle privilégié de prévention et d'information qu'il peut honorer grâce à de nombreuses ressources mises en place par les autorités de santé.

---

### **Membres du jury :**

#### **Président :**

Professeur **Guillaume Garçon**,  
Professeur des Universités, UFR3S Pharmacie, Lille

#### **Membre assesseur :**

Docteur **Carrié Hélène**,  
Maître de Conférences des Universités, UFR3S Pharmacie, Lille

#### **Membre extérieur :**

Docteur **Vandeveld Stéphanie**, Pharmacien d'officine

#### **Directrice de thèse :**

Docteur **Anne Garat**,  
Maître de Conférences des Universités, UFR 3S Pharmacie, Lille  
Praticien Hospitalier, CHU, Lille