



HAL
open science

Les molécules tératogènes nécessitant la présentation d'un accord de soins et de contraception lors de leur dispensation en officine

Célia Peltier

► **To cite this version:**

Célia Peltier. Les molécules tératogènes nécessitant la présentation d'un accord de soins et de contraception lors de leur dispensation en officine. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01593804

HAL Id: dumas-01593804

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01593804>

Submitted on 26 Sep 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2017

**LES MOLÉCULES TÉRATOGENES NÉCESSITANT LA PRÉSENTATION D'UN
ACCORD DE SOINS ET DE CONTRACEPTION LORS DE LEUR DISPENSATION EN
OFFICINE**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

PELTIER Célia

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 07/09/2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mme le Professeur Diane GODIN-RIBUOT

Membres :

Mme le Docteur Anne BRIANÇON-MARJOLLET (directrice de thèse)

Mme le Docteur Béatrice BELLET

Mme le Docteur Justine ROBERT

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Michel SEVE

Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
ATER	BARDET	Jean-Didier	
MCU	BATANDIER	Cécile	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	HP2 - INSERM U1042
MAST	BELLET	Béatrice	-
ATER	BOUCHERLE	Benjamin	DPM
DCE	BOULADE	Marine	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	BOURDIER	Guillaume	HP2
MCU	BOURGOIN	Sandrine	IAB - CRI INSERM UJF U823
DCE	BOUVET	Raphaël	HP2
MCU	BRETON	Jean	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	HP2 - INSERM U1042
DCE	BROCCO	Benjamin	ILL
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur émérite	CALOP	Jean	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	LAPM – UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	Luc	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	CHOVELON	Benoit	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
DCE	COUCHET	Morgane	LBFA
PU-PH	DANEL	Vincent	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	Equipe SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	LBFA - INSERM U1055
PU	DROUET	Christian	AGIM - CNRS 3405

Mise à jour le 03 nov.2016

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PU	DROUET	Emmanuel	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS
PU-PH	FAURE	Patrice	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	-
AHU	GARNAUD	Cécile	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 NCRS UJF
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	-
Professeure émérite	GRILLOT	Renée	-
MCU	GROSSET	Catherine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	HENNEBIQUE	Aurélie	sous réserve de création de poste
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	KRIVOBOK	Serge	LCBM, IRTSV CEA
DCE	LE	Cong Anh Khanh	CERMAV
PU	LENORMAND	Jean Luc	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	MARILLIER	Mathieu	HP2
PU	MARTIN	Donald	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
AHU	MAZET	Roseline	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
PU	MOINARD	Christophe	LBFA - Inserm U1055
DCE	MONTEMAGNO	Christopher	LRB
ATER	MORAND	Jessica	HP2
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
DCE	MOULIN	Sophie	HP2
DCE	NADER	Serge	LCBM
DCE	NGUYEN	Kim-Anh	DPM
MCU	NICOLLE	Edwige	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	DPM- UJF/CNRS UMR 5063
DCE	PERONNE	Lauralie	IAB
MCU	PEUCHMAUR	Marine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	HP2- INSERM U1042

Mise à jour le 03 nov.2016

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PAST	RIEU	Isabelle	-
Professeure émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	-
PU-PH	SEVE	Michel	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	TAHER	Raleb	IBS
ATER	TAHMASEBI	Faezeh	TIMC-IM2AG
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	TODOROV	Zlatomir	BCI
PAST	TROUILLER	Patrice	-
DCE	VACHEZ	Yvan	CRI-GIN
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	VERNET	Céline	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	Charles	UVHCI
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot,

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBF A : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MCU : Maitre de Conférences des Universités

MCU-PH : Maitre de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR: Unité Mixte de Recherche

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 03 nov.2016

*A ma maman,
Je te dédie ce travail.
J'aurais tellement aimé que tu sois là pour assister à l'aboutissement de
mes études, sache que tu as été ma plus grande source de motivation
pendant ces longues années de travail.
Merci de m'avoir donnée l'envie de faire ce si beau métier et de m'avoir
transmise toute cette énergie pour me pousser à donner le meilleur de
moi-même.
Tu me manques énormément,
Je t'aime*

REMERCIEMENTS

Au Professeur Diane GODIN-RIBUOT de m'avoir fait l'honneur d'accepter cette présidence de jury et de l'attention que vous porterez à mon travail. Veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

Au Docteur Anne BRIANCON-MARJOLLET d'avoir accepté ce sujet et de m'avoir encadrée dans la rédaction de cette thèse tout en me laissant une grande liberté. Vos conseils et vos remarques toujours pertinentes m'ont été d'une grande aide. Je vous remercie de votre disponibilité et du temps que vous m'avez consacré. Je garderai également un très bon souvenir de vos enseignements très interactifs.

Au Docteur Béatrice BELLET, d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de juger ce travail avec votre expertise officinale, je vous en suis très reconnaissante.

Au Docteur Justine ROBERT, d'être présente dans ce jury et d'apporter un regard extérieur sur ce travail. Merci pour tes relectures, tes conseils et pour tout ce que tu m'as appris pendant mes six mois de stage.

A tous ceux qui m'ont aidée à diffuser mon questionnaire ainsi qu'à toutes les équipes officinales qui ont pris le temps d'y répondre.

Aux équipes des officines qui m'ont accueillie et qui m'ont fait évoluer au fil des années aussi bien sur le plan professionnel que sur le plan humain. Je tiens à remercier en particulier Gaëlle de m'avoir permise de faire mes premiers pas au comptoir, Claire pour ta gentillesse et ton enthousiasme en toutes circonstances, et Philippe pour ta confiance et pour m'avoir accompagnée dans ce début de carrière. Je garde un très bon souvenir d'avoir travaillé à vos côtés, vous êtes des titulaires exemplaires pour moi.

A mes amis de la fac de pharmacie : Aurélie, Myriam, Justine, Sonia, Mélodie (et ton optimisme infallible), Antonin, Agathe, Anaïs, Adeline et Estelle pour toutes ces années passées ensemble. Je suis ravie d'avoir fait votre rencontre, j'espère que notre amitié perdurera encore longtemps. Je vous souhaite le meilleur dans votre vie personnelle et professionnelle mais je suis sûre que vous serez des super confrères !

A mes amies du lycée : Audrey, Christel, Julie, Marie, Mathilde et Myrtille, malgré le temps et la distance nous avons réussi à garder contact et c'est toujours un plaisir de passer des moments avec vous. Merci d'avoir été des amies si fidèles et de m'avoir changé les idées quand j'en avais besoin. Je suis sûre que l'avenir nous permettra de partager encore de belles choses ensemble.

A Séverine, pour toutes ces sessions de tennis défoulantes mais aussi pour toutes ces soirées à refaire le monde à notre façon. Merci pour tout.

A la famille Davy de m'avoir hébergée à proximité immédiate du lieu de concours mais surtout pour tous ces merveilleux moments passés avec vous depuis mon plus jeune âge. Vous comptez beaucoup pour moi.

A la famille Pacheco, parce que vous êtes une famille formidable et pleine de générosité, ne changez rien.

A Francine et Alain, pour m'avoir encouragée et si bien accueillie dans votre famille.

A mes grands-parents pour votre affection et pour toutes les belles valeurs que vous m'avez transmises.

A ma Mamie de là-haut, je ne t'oublie pas, tu me manques beaucoup.

A ma famille Ch'ti, pour votre présence et votre soutien moral à toute épreuve. Vous avez su trouver les mots pour me reconforter et me pousser à continuer mes études quand maman est partie. Chaque moment passé ensemble est un véritable bonheur. Vous avez une grande importance à mes yeux et je suis heureuse de vous rejoindre prochainement pour partager encore plus de bons moments en famille.

A mes trois « boys », que j'aime plus que tout :

Mon papa d'amour, parce que tu as largement contribué à la réussite de mes études. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir reconfortée dans les moments de doute. Grâce à toi, j'ai la chance d'avoir fait mes études dans de très bonnes conditions et de pouvoir exercer le métier que je voulais. L'aboutissement de cette thèse est le résultat de tout ton investissement et je t'en remercie infiniment.

Mon frère adoré Bastien, pour ta bienveillance et ton extrême gentillesse. Merci d'avoir toujours été là et de prendre soin de moi comme tu le fais, tu es juste le frère parfait ! Je me souviendrai de ces semaines intenses de révisions pré partiels à tes côtés. Sache que je suis très fière de toi et de ce que tu es devenu.

Mon Cédric, parce que sans toi je ne sais pas si je serai arrivée au bout. Merci pour ton soutien inconditionnel, ta confiance mais surtout pour ta patience pendant toutes ces années. Tu as réussi à supporter mes sauts d'humeur et à me donner cette force d'avancer même dans les moments les plus durs. Continue de me faire rire et d'égayer mon quotidien comme tu le fais si bien. Merci de me faire partager ta vie et de tout l'amour que tu me portes. La fin de cette thèse marque la fin de beaucoup de sacrifices et le début d'une nouvelle vie pour nous pleine de projets. Je t'aime.

A tous ceux que j'ai pu oublier de citer et qui ont contribué à ma réussite, Merci !

SOMMAIRE

Remerciements	6
Sommaire	8
Liste des figures.....	11
Liste des tableaux.....	12
Liste des annexes.....	13
Liste des abréviations.....	14
Glossaire	16
Introduction.....	17
Partie 1 : Généralités sur la grossesse et la tératogénie	18
A) Rappels d'embryologie et des risques encourus selon la phase de développement	18
1- Phase préimplantatoire ou segmentaire et loi du « tout ou rien »	18
2- Phase embryonnaire et risque tératogène	18
3- Phase fœtale et risque fœtotoxique	18
B) Pharmacologie de la grossesse.....	20
1- Compartiment maternel.....	20
2- Compartiment placentaire : lieu des échanges materno-fœtaux.....	22
3- Compartiment fœtal.....	25
C) Principe de tératogénie	25
1- Définitions	25
2- Epidémiologie.....	26
3- Paramètres	26
4- Les médicaments tératogènes	27
5- Exemple historique de la thalidomide	28
D) Méthodes d'évaluation de la tératogénicité d'une molécule.....	30
1- Les difficultés rencontrées	30
2- Etudes animales.	30
3- Etudes chez l'Homme.....	31

4- Autres données	32
5- Classification du risque.....	32
Partie 2 : Les molécules tératogènes délivrées avec un accord de soins et de contraception en officine	35
A) Les dérivés de synthèse de la vitamine A.....	35
1- Présentation des molécules disponibles à l'officine et de leur place dans la stratégie thérapeutique.....	35
2- Données cliniques : malformations recensées chez les enfants exposés	39
3- Conduite à tenir en cas d'exposition	40
4- Alternatives thérapeutiques chez la femme enceinte ou en cas de désir de grossesse.....	40
5- Aspects réglementaires	41
6- Évaluation du respect de la réglementation et son évolution	44
B) L'acide valproïque et ses dérivés.....	47
1- Présentation des molécules disponibles à l'officine et de leur place dans la stratégie thérapeutique.....	47
2- Données de tératogénicité : malformations chez les enfants exposées.....	49
3- Conduite à tenir en cas d'exposition	50
4- Alternatives thérapeutiques chez la femme enceinte ou en cas de désir de grossesse.....	51
5- Aspects réglementaires	53
6- Évaluation du respect de la réglementation et son évolution	55
C) Le mycophénolate	59
1- Présentation des spécialités disponibles à l'officine et de leur place dans la stratégie thérapeutique.....	59
2- Toxicité préclinique et clinique	61
3- Conduite à tenir en cas d'exposition	62
4- Alternatives thérapeutiques chez les patients en désir de conception et chez la femme enceinte.....	62
5- Aspects réglementaires	63
6- Évaluation du respect de la réglementation et son évolution	65
D) Le vismodegib.....	65

1- Présentation de la spécialité disponible à l'officine et de sa place dans la stratégie thérapeutique.....	65
2- Toxicité préclinique et clinique	66
3- Conduite à tenir en cas d'exposition	66
4- Alternatives thérapeutiques.....	67
5- Aspects réglementaires	67
6- Cas d'exposition au vismodegib pendant la grossesse malgré le PPG mis en place	69
Partie 3 : le pharmacien d'officine et les molécules tératogènes	70
A) Les sources d'informations disponibles	70
B) Le rôle du pharmacien dans la prévention du risque tératogène	71
C) La conduite à tenir du pharmacien d'officine en cas d'exposition	72
D) Nouvelle mesure pour améliorer la sécurité de la délivrance de ces molécules	73
E) Élaboration d'un dépliant aide-mémoire destiné aux équipes officinales	75
Partie 4 : Enquête sur le terrain des connaissances et des pratiques sur la dispensation des molécules tératogènes à l'officine.....	78
A) Contexte	78
B) Matériels et méthodes	78
C) Présentation des résultats.....	79
D) Discussion.....	89
E) Synthèse de l'enquête.....	95
Conclusion	96
Annexes	98
Bibliographie	111

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Les conséquences d'une exposition à un agent exogène selon l'âge gestationnel d'après ^[4]	19
Figure 2 : Structure du placenta hémochorial d'après ^[8]	23
Figure 3: Les mécanismes de transfert placentaire des médicaments (adapté d'après ^[10,11])	24
Figure 4: Chronologie des effets d'une exposition médicamenteuse au cours de la grossesse (d'après ^[5])	26
Figure 5: Nourrisson atteint de phocomélie ^[10]	29
Figure 6 : Acide 13-cis-rétinoïque.....	35
Figure 7 : Acitrétine	37
Figure 8: Alitrétinoïne.....	38
Figure 9: Eczéma chronique sévère des mains.....	38
Figure 10 : Schéma des malformations externes possibles suite à une grossesse survenue lors d'un traitement par rétinoïde	39
Figure 11: Acide 2-pentylpropanoïque.....	47
Figure 12: Mention apposée sur le conditionnement externe des spécialités à base d'acide valproïque	55
Figure 13: Pictogramme visible sur le conditionnement externe des spécialités à base d'acide valproïque depuis le 1 ^{er} mars 2017	55
Figure 14: Issues des grossesses exposées à l'acide valproïque et leurs évolutions entre 2007 et 2014..	56
Figure 15 : Parts respectives des issues des grossesses exposées à l'acide valproïque entre 2007 et 2014	56
Figure 16 : Exposition à l'acide valproïque selon le trimestre de grossesse et selon l'indication entre 2007 et 2014.....	57
Figure 18: Nombre de grossesses exposées aux médicaments du trouble bipolaire entre 2007 et 2014	57
Figure 17: Nombre de grossesses exposées aux médicaments de l'épilepsie entre 2007 et 2014	57
Figure 19 : Nombre trimestriel de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque entre 2013 et 2016.....	58
Figure 20 : Carte éducationnelle destinée aux patientes sous acide valproïque et ses dérivés.....	59
Figure 21: Photo du conditionnement externe du Cellcept®	64
Figure 22: Les formes recommandées de contraception chez les femmes en âge de procréer traitées par vismodegib	68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques impactés par les modifications physiologiques de la grossesse ^[1]	22
Tableau 2: Étiologies et fréquence des malformations congénitales d'après ^[5]	26
Tableau 3 : Niveau de conduite à tenir selon les données issues des femmes enceintes exposées et des études animales d'après ^[18]	34
Tableau 4: Échelle d'évaluation de la sévérité de l'acné.....	36
Tableau 5 : Les traitements de l'acné de la femme enceinte d'après ^[20]	41
Tableau 6: Liste des points à vérifier lors de la délivrance des dérivés de vitamine A systémiques par le pharmacien d'après ^[36]	43
Tableau 7: Évolution de l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne entre 1987 et 2011 d'après ^[19]	44
Tableau 8: Issue des grossesses exposées entre 1987 et 2011 d'après ^[19]	44
Tableau 9: Comparaison des conditions réglementaires en France de l'acitrétine avant et après mars 2012.....	46
Tableau 10 : Échelle d'hyponomie de Angst utilisée dans le diagnostic des épisodes maniques du trouble bipolaire.....	49
Tableau 11: Spécialités des prescripteurs d'acide valproïque des grossesses exposées selon l'indication	56
Tableau 12 : La place des immunosuppresseurs au cours de la grossesse	63

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Liste des spécialités à base d'isotrétinoïne disponibles en France

Annexe 2 : Formulaire d'accord de soins pour l'isotrétinoïne

Annexe 3 : Formulaire d'accord de soins pour l'acitrétine

Annexe 4 : Formulaire d'accord de soins pour l'alitrétinoïne

Annexe 5 : Liste des spécialités à base d'acide valproïque

Annexe 6 : Formulaire d'accord de soins pour l'acide valproïque dans l'épilepsie

Annexe 7 : Formulaire d'accord de soins pour l'acide valproïque dans le trouble bipolaire

Annexe 8 : Liste des spécialités à base de mycophénolate

Annexe 9 : Formulaire d'accord de soins pour le mycophénolate

Annexe 10 : Formulaire d'accord de soins pour Erivedge®

Annexe 11 : Calendrier des tests de grossesse chez les femmes en âge de procréer traitées par Erivedge®

Annexe 12 : Questionnaire distribué aux équipes officielles

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN = Acide DésoxyriboNucléique

AINS = Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

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

APESAC = Aide aux Parents d'Enfants souffrants du Syndrome de l'Anti-Convulsivant

ATU = Autorisation Temporaire d'Utilisation

AVK = Anti Vitamine K

β -HCG = Beta Human Chorionic Gonadotropin (Hormone Chorionique Gonadotrope humaine)

CIP = Code Identifiant de Présentation

CNAMTS = Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CPAM = Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CPD = Conditions de Prescription et de Délivrance

CRAT = Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CRPV = Centre Régional de Pharmacovigilance

DCI = Dénomination Commune Internationale

DFG = Débit de Filtration Glomérulaire

DIU = Dispositif Intra-Utérin

EMA = European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)

ERO = Espèces Réactives de l'Oxygène

GERS = Groupement pour l'Élaboration et la Réalisation de Statistiques

HAS = Haute Autorité de Santé

ICH = International Conference on Harmonization (Conseil International d'Harmonisation)

ISRS = Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

JO= Journal Officiel

MEDDISPAR = MEDicaments à DISpensation PARTiculière

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PIH = Prescription Initiale Hospitalière

PPG = Programme de Prévention des Grossesses

PSUR = Periodic Safety Update Report (Rapport Périodique Actualisé relatif à la Sécurité)

QI = Quotient Intellectuel

RCP= Résumé des Caractéristiques du Produit

RPPG = Renforcement du Programme de Prévention des Grossesses

SA = Semaine d'Aménorrhée

SFD = Société Française de Dermatologie

SNIIRAM = Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie

TDAH = Trouble du Déficit de l'Attention et de l'Hyperactivité

GLOSSAIRE

Acné conglobata : acné nodulaire suppurative qui s'étend au tronc, aux épaules, aux fesses et aux racines des membres.

Aplasia : absence d'un organe provoquée par l'absence de développement de son ébauche.

Clastogène : substance susceptible de provoquer des ruptures dans une molécule d'ADN.

Ectopie : migration anormale ou incomplète d'un organe.

Femme en âge de procréer : femme sexuellement mature qui a eu des menstruations à n'importe quel moment durant les 12 derniers mois consécutifs, n'a pas subi d'hystérectomie ou d'une salpingo-ovariectomie bilatérale ou qui n'est pas atteinte d'insuffisance ovarienne précoce médicalement confirmée, n'a pas de génotype XY, de syndrome de Turner, ou d'agénésie utérine.

Follicule pilo-sébacé : glande située à la base des poils qui sécrète le sébum.

Hypoplasie : insuffisance de développement d'un organe.

Kératinisation : épaissement des couches superficielles de la peau par infiltration d'une protéine spécifique de la peau, la kératine.

Lichen plan : dermatose chronique de cause inconnue, apparaissant entre 30 et 60 ans, et se caractérisant par la présence de papules agglomérées plus ou moins prurigineuses.

Nodule : lésion infiltrée en profondeur, solide, d'un diamètre supérieur à 5mm.

Papule : lésion inflammatoire surélevée et solide, d'un diamètre inférieur à 5mm.

Pustule : soulèvement circonscrit de l'épiderme contenant du pus.

Sébum : substance grasse fabriquée par les follicules pilosébacés qui forme un film hydrolipidique à la surface de la peau pour limiter sa déshydratation et qui participe à l'équilibre de l'écosystème bactérien de la peau.

Spina bifida : développement incomplet de la colonne vertébrale lié à un défaut de fermeture du tube neural lors de l'embryogenèse.

Syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson : maladies dermatologiques aiguës et très graves, dues à une « allergie médicamenteuse » et caractérisées par la destruction brutale de la couche superficielle de la peau et des muqueuses.

Tétralogie de Fallot : malformation cardiaque présente à la naissance caractérisée par quatre anomalies : communication interventriculaire, déplacement de l'aorte, rétrécissement de l'artère pulmonaire, hypertrophie du ventricule droit.

Vasectomie : section du canal déférent de l'appareil reproducteur masculin. Ce canal amène les spermatozoïdes des testicules jusqu'à la prostate. Il est prolongé par le canal éjaculateur. En cas de vasectomie ce canal est obstrué mais les spermatozoïdes sont quand même produits.

INTRODUCTION

Le potentiel tératogène d'une substance n'est pas toujours connu lors de sa mise sur le marché du fait de la pauvreté de l'évaluation des médicaments pendant la grossesse et des données pré-cliniques pas toujours extrapolables. Cela a malheureusement conduit à plusieurs scandales pharmaceutiques. De plus, lorsque le caractère tératogène d'une substance est avéré, les notices contenues dans les boîtes de médicaments ne se montrent pas forcément suffisantes pour informer les patients des risques pour l'enfant à naître, mais aussi pour informer les médecins et les pharmaciens puisqu'ils continuent parfois de prescrire et de délivrer. Les autorités sanitaires ont donc réagi et désormais la présentation d'un accord de soins et de contraception est obligatoire pour la délivrance en officine de certaines molécules hautement tératogènes telles que les rétinoïdes, l'acide valproïque, le mycophénolate et le vismodegib, qui seront abordées dans cette thèse. L'objectif de cet accord de soins est de garantir que les risques liés au traitement sont bien compris par le patient et que ce dernier accepte de suivre les mesures de prévention des grossesses nécessaires à l'initiation et à la poursuite du traitement. En plus de cet accord, d'autres mesures de minimisation du risque ont été instaurées avec notamment des conditions de prescription et de délivrance plus restrictives que les médecins et les pharmaciens sont tenus de respecter pour limiter l'exposition des femmes enceintes et des femmes en âge de procréer à ces molécules.

Les objectifs de cette thèse sont d'une part de présenter, pour chaque molécule nécessitant la présentation d'un accord de soin et de contraception lors de sa dispensation, l'ensemble des mesures de minimisation du risque instaurées par les autorités sanitaires et leur impact en pratique. D'autre part, cette thèse cherche à savoir, via la diffusion d'un questionnaire, si ces mesures sont acquises et respectées par les équipes officinales et propose un dépliant informatif pour mieux les informer sur le risque tératogène mais surtout pour les aider au quotidien à respecter les mesures réglementaires mises en place afin de sécuriser la dispensation de ces molécules.

Ainsi, après un rappel de quelques généralités sur le risque tératogène dans la première partie, nous verrons en détail dans une seconde partie chaque molécule nécessitant la présentation d'un accord de soins lors de leur dispensation en officine. Nous aborderons ensuite, dans une troisième partie, le rôle du pharmacien dans la prévention du risque tératogène avec d'une part, la mise en place par les autorités sanitaires d'un pictogramme sur le conditionnement externe des molécules tératogènes, et d'autre part la réalisation dans le cadre de cette thèse d'un dépliant informatif destiné aux officinaux. Pour finir, les résultats de l'enquête visant à évaluer les connaissances et les pratiques des équipes officinales dans la dispensation de ces molécules seront présentés et analysés.

PARTIE 1 : GENERALITES SUR LA GROSSESSE ET LA TERATOGENIE

A) Rappels d'embryologie et des risques encourus selon la phase de développement

Chez l'être humain, la grossesse dure généralement 39 semaines après la fécondation soit 41 semaines d'aménorrhée (semaines écoulées depuis le premier jour des dernières menstruations). Selon la chronologie des grandes étapes de développement, nous pouvons distinguer trois phases qu'il est indispensable de connaître pour déterminer le risque lié à l'exposition d'un médicament. En effet, les conséquences d'une prise médicamenteuse au cours de la grossesse seront différentes selon la phase de développement ^[1].

1- Phase préimplantatoire ou segmentaire et loi du « tout ou rien »

Cette phase s'étend du jour de la pénétration du spermatozoïde dans l'ovocyte au 12^{ème} jour qui correspond à la fin de l'implantation du blastocyste dans la muqueuse utérine. Au cours de cette phase, la loi du « tout ou rien » (mort embryonnaire ou survie sans séquelle) s'applique même si à ce jour elle n'a été validée qu'en expérimentation animale avec les radiations ionisantes ^[2]. En effet, les échanges sont relativement pauvres entre la mère et l'embryon donc les conséquences d'une exposition à un agent exogène sur l'embryon sont considérées comme très faibles. Toutefois, le risque médicamenteux reste présent car il faut prendre en compte la demi-vie d'élimination du médicament pour connaître la durée réelle d'exposition à la substance qui peut dépasser le temps de la prise. Il est admis qu'il faut 5 demi-vies pour éliminer 96% d'un médicament (cinétique linéaire). Ainsi l'exposition à un médicament dont la demi-vie est longue peut déborder sur la phase embryonnaire ^[3].

2- Phase embryonnaire et risque tératogène

Cette phase appelée aussi phase d'organogénèse s'étend de la 3^{ème} à la 8^{ème} semaine incluse après la conception^[4]. Au cours de cette phase, il y a formation des différents organes selon une chronologie bien définie : c'est la morphogénèse. Le risque d'anomalie morphologique est le plus important pendant cette période. La survenue d'une malformation dépendra de la molécule et du moment de l'exposition par rapport à la morphogénèse (voir figure 1 ci-dessous). Par exemple, un médicament connu pour provoquer des anomalies de la fermeture du tube neural n'en produira plus s'il est administré après sa fermeture (29^{ème} jour post conception) ^[3].

3- Phase fœtale et risque fœtotoxique

Cette phase commence à la fin du 2^{ème} mois de grossesse et se poursuit jusqu'à l'accouchement. La morphogénèse est quasiment achevée donc les risques sont moins importants mais existent néanmoins. Cette longue phase est marquée par la croissance, la maturation et la différenciation des organes en place. Une exposition médicamenteuse au cours de cette phase ne sera plus à l'origine d'effet malformatif

sur les structures déjà formées mais pourra être responsable d'anomalies fonctionnelles réversibles ou non (AINS et insuffisance rénale) voire même d'une cancérogénèse à distance (diéthylstilbestrol et cancers vaginaux) [3,5].

En cas de traitement maternel jusqu'à l'accouchement ou débuté juste avant, le nouveau-né peut être exposé au médicament jusqu'à plusieurs semaines après sa naissance car ses capacités métaboliques et excrétrices ne sont pas encore matures : c'est le risque néo natal. Selon la demi-vie d'élimination de la molécule administrée à la mère, un syndrome d'imprégnation peut être observé avec des symptômes néonataux semblables aux effets thérapeutiques et/ou indésirables de la molécule. Par exemple, une mère sous bêta-bloquant en fin de grossesse peut conduire à une bradycardie chez le nouveau-né. Un syndrome de sevrage peut également se manifester notamment en cas de traitement prolongé de la mère jusqu'à l'accouchement. Par exemple, pour une mère sous benzodiazépine depuis plusieurs mois, l'arrêt brutal du traitement reçu in utero pourra se traduire par une hyperexcitabilité et une agitation chez le nouveau-né[3]. Pour prévenir ces syndromes, il est recommandé de diminuer les doses en fin de grossesse, de privilégier les molécules à demi-vie courte et de prévoir une surveillance du nouveau-né.

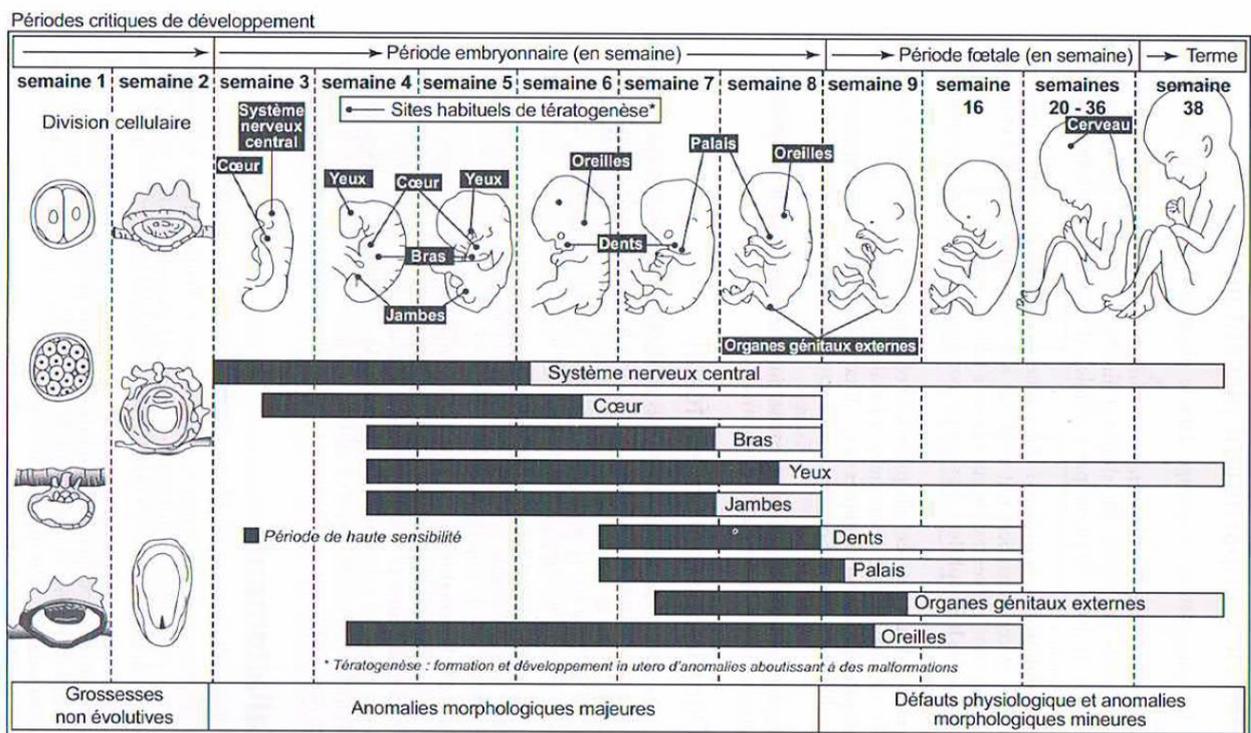


Figure 1: Les conséquences d'une exposition à un agent exogène selon l'âge gestationnel d'après [4]

Enfin, l'exposition paternelle à des substances tératogènes est également à prendre en compte dans la détermination du risque. Certaines molécules, comme les cytostatiques utilisés dans le traitement des cancers, seraient présentes dans le sperme et donc éventuellement transmises à leur partenaire lors de rapports non protégés. Même si la quantité transmise reste très faible et qu'il n'est pas possible de définir

avec précision une concentration maternelle circulante en dessous de laquelle le risque malformatif peut être écarté, il est préférable de proposer au couple d'utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement et même parfois au-delà selon la demi-vie de la molécule^[6].

B) Pharmacologie de la grossesse

La grossesse implique de nombreux changements physiologiques. La pharmacocinétique d'un médicament administrée chez une femme enceinte est modifiée de manière significative dès la fin du premier trimestre, les variations hormonales en sont souvent responsables. L'effet du médicament peut alors être potentialisé ou au contraire diminué. Il est alors nécessaire, dans certains cas, d'adapter la posologie des médicaments administrés chez la femme enceinte, en particulier pour les molécules à marge thérapeutique étroite dont la dose thérapeutique est très proche de la dose toxique ^[4].

1- Compartiment maternel

-Absorption-

Au niveau de la voie orale, l'imprégnation croissante des tissus en progestérone entraîne une diminution de 30 à 50% de la motilité gastro intestinale.

D'une part, le temps de vidange gastrique est ralenti ce qui augmente l'absorption des substances absorbées par la muqueuse gastrique et retarde l'absorption des substances absorbées au niveau intestinal. De plus, la grossesse entraîne une diminution des sécrétions acides : le pH stomacal augmente modifiant ainsi le degré d'ionisation et donc l'absorption des acides et des bases faibles.

D'autre part, la diminution du péristaltisme intestinal accroît le temps de transit des médicaments. Ces derniers sont alors plus longtemps exposés aux sites d'absorption. Cet effet est accentué par l'augmentation du flux sanguin intestinal liée à la vasodilatation de vaisseaux sanguins, l'augmentation du débit cardiaque et la diminution des résistances vasculaires.

Enfin, l'absorption des médicaments administrés par voie orale peut être diminuée par les nausées et vomissements qui sont des symptômes fréquents chez la femme enceinte, surtout au 1^{er} trimestre. De manière générale, au cours de la grossesse, l'absorption par voie orale est variable d'une substance à l'autre. Par exemple, elle sera augmentée pour le paracétamol et les bêta-bloquants et diminuée pour les AVK et les AINS.

Au niveau de la voie pulmonaire, l'hyperventilation et les changements hémodynamiques font que les substances administrées par cette voie (exemple : bronchodilatateurs dans l'asthme) traversent plus rapidement la membrane alvéolaire.

Au niveau de la voie cutanée, l'absorption est augmentée en raison de la vasodilatation des vaisseaux de la peau et des muqueuses.

Au niveau de la voie intramusculaire, l'absorption est ralentie au niveau des membres inférieurs en raison de la stase veineuse. Il faut donc privilégier les membres supérieurs pour cette voie d'administration. [1,7]

-Distribution-

Tout d'abord, le volume de distribution (volume apparent dans lequel semble se répartir la totalité de la dose de médicament pour que les concentrations plasmatiques et tissulaires soient égales) s'accroît au cours de la grossesse par augmentation de la masse adipeuse (3 à 5 kg) et du volume aqueux (8 litres environ) principalement lié au liquide amniotique. Il en résulte une diminution des concentrations plasmatiques maximales des médicaments administrés et une augmentation de leur demi-vie d'élimination d'après les formules suivantes :

$$C_{max} = \frac{\text{dose de médicament administrée}}{\text{volume de distribution}}$$

$$T_{1/2} = \frac{\text{Ln } 2 \times \text{volume de distribution}}{\text{Clairance}}$$

Par conséquent, la distribution des médicaments hydrosolubles et liposolubles est augmentée et donc leur effet thérapeutique diminué. Cependant, l'administration prolongée de substances liposolubles peut entraîner leur accumulation au niveau du tissu adipeux et majorer les effets thérapeutiques et indésirables.

De plus, l'augmentation de presque 50% du volume plasmatique provoque une hémodilution physiologique des protéines plasmatiques dont l'albumine. Cela se traduit par une augmentation de la fraction libre et donc active des médicaments. Cet effet est surtout significatif pour les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques et expose la mère et son enfant à des concentrations supérieures à celles administrées. [7]

-Métabolisation-

Au cours de la grossesse, les modifications métaboliques sont mal connues [7]. L'imprégnation tissulaire en œstrogènes et progestérone va impacter les réactions d'oxydation (phase 1) et de conjugaison (phases 2) de biotransformation hépatique. En effet, ces hormones vont inhiber (dont le cytochrome CYP 2C19) ou induire (dont les cytochromes 3A4 et 2D6) les systèmes enzymatiques. L'inhibition augmente le risque pour la femme enceinte d'être exposée à des concentrations supra

thérapeutiques voire toxiques du médicament administré alors que l'induction diminuera les effets thérapeutiques^[8] sauf dans le cas d'une pro-drogue ou le métabolite formé est actif.

-Elimination-

L'augmentation d'environ 50% du débit de filtration glomérulaire (DFG) observé au cours de la grossesse entraîne une diminution des concentrations plasmatiques minimales efficaces des médicaments éliminés par voie rénale. Par conséquent, une augmentation de la posologie est souvent nécessaire pour maintenir une concentration minimale efficace. Un monitoring pharmacologique peut être instauré si la réponse pharmacologique est inadéquate. Au niveau biliaire et pulmonaire les modifications sont peu significatives. ^[1]

Variables physiologiques	Paramètres pharmacocinétiques
Compliance	Absorption
Vomissements	
Motilité gastrique	
pH gastrique	
Fonction pulmonaire	Volume de distribution
Irrigation des organes et tissus	
Poids et eau corporelle	
Volume plasmatique	Liaison aux protéines
Concentration protéique	
Fonction rénale	Clairance plasmatique
Fonction hépatique	
Fonction respiratoire	
Débit sanguin aux organes d'excrétion	Demi-vie d'élimination

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques impactés par les modifications physiologiques de la grossesse ^[1]

Ainsi, en raison de la grande variabilité des paramètres pharmacocinétiques, il n'est pas possible de généraliser à une augmentation ou à une diminution des concentrations plasmatiques lorsqu'un médicament est administré au cours de la grossesse.

2- Compartiment placentaire : lieu des échanges materno-fœtaux

Le placenta est une annexe embryonnaire longtemps considéré comme une barrière protectrice. En réalité, il s'agit d'une zone d'échanges entre la mère et son enfant qui les rendent solidaires sur les plans physiologique et métabolique. Son rôle est d'apporter à l'embryon et au fœtus les nutriments et l'oxygène nécessaires à son développement mais aussi d'évacuer les déchets comme le dioxyde de carbone et l'urée.

Le placenta est constitué d'une couche de cellules syncytiales (séparant l'endothélium vasculaire fœtal du sang maternel) doublée d'une couche de cellules du cytotrophoblaste continue puis discontinue. Il se comporte ainsi comme une membrane cellulaire semi-perméable et les échanges se font via les mécanismes classiques de transport membranaire.

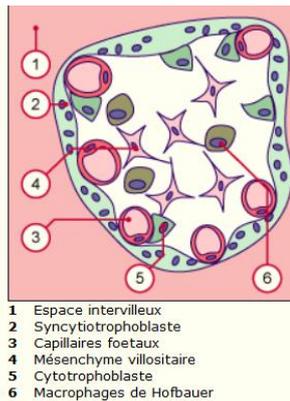


Figure 2 : Structure du placenta hémochorial d'après [8]

Il est admis que presque tous les médicaments administrés à la mère traversent le placenta, à des degrés variables, et sont donc susceptibles de causer des dommages immédiats ou a posteriori sur l'embryon, le fœtus ou le nouveau-né^[8].

-La diffusion passive-

Ce mécanisme assure le passage transplacentaire de la majorité des médicaments. Il ne nécessite pas d'apport énergétique, les molécules sont transportées selon leur gradient de concentration : elles passent du milieu le plus concentré (celui de la mère) au moins concentré (celui du fœtus) jusqu'à l'atteinte d'un état d'équilibre^[9]. Leur vitesse de diffusion est régie par la loi de Fick :

$$V = (Cm - Cf) \times \frac{S \times K}{E}$$

Cm = concentration sanguine maternelle de la molécule

Cf = concentration sanguine fœtale de la molécule

S = surface de la membrane placentaire

K = constante de diffusion de la molécule

E = épaisseur de la membrane placentaire

La constante de diffusion d'une molécule est déterminée par ses caractéristiques physicochimiques : poids moléculaire, coefficient de partage (solubilité dans les lipides), degré d'ionisation. Il est possible de distinguer deux types de molécules :

- les molécules peu ionisées, liposolubles et/ou de faible poids moléculaire (inférieur à 500 daltons) traversent facilement et rapidement le placenta. Il s'agit par exemple de certains analgésiques comme le paracétamol et la morphine.
- les molécules ionisées, peu liposolubles et/ou de haut poids moléculaire (supérieur à 1000 daltons) traversent difficilement et très lentement le placenta. Les concentrations fœtales ne représenteraient au maximum que 10% des concentrations maternelles. Il s'agit par exemple de l'insuline ou de l'héparine.

De plus, le placenta évolue au cours de la grossesse : sa surface augmente (3m² à 13m²), son épaisseur diminue (25µm à 2µm) le débit sanguin utérin passe de 85 à 500mL/minute à terme^[5]. Par conséquent, et d'après la loi de Fick, le passage transplacentaire des molécules administrées en fin de grossesse augmente.

-Diffusion facilitée-

Ce mécanisme permet la diffusion de grosses molécules selon leur gradient de concentration grâce à des protéines transmembranaires. Il ne nécessite pas d'énergie mais reste très peu impliqué dans le transfert placentaire des médicaments.

- Transport actif-^[9]

Ce mécanisme permet le transport des molécules contre leur gradient de concentration : du milieu le moins concentré vers le plus concentré. Il requiert pour cela un transporteur spécifique et un apport d'énergie issu des liaisons phosphates. Cependant, seuls les médicaments qui ont une structure voisine des molécules endogènes comme la méthildopa sont transportés par ce mécanisme.

-Transport vésiculaire : endocytose- ^[9]

Ce mécanisme permet le transport de macromolécules à travers le placenta : elles sont captées par les microvillosités. Il a été observé avec des immunoglobines G exogènes administrées à des femmes enceintes par voie intraveineuse, et permet une protection contre leur destruction par les enzymes lysosomiales.

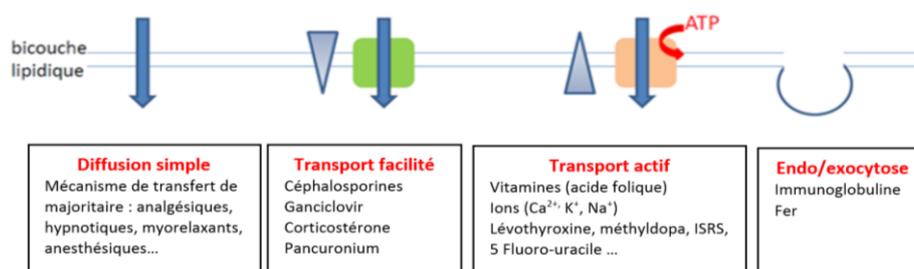


Figure 3: Les mécanismes de transfert placentaire des médicaments (adapté d'après ^[10,11])

En conclusion, la diffusion passive reste le mécanisme majoritaire du passage transplacentaire des médicaments. Le passage sera d'autant plus important que la molécule est non ionisée, liposoluble, de faible poids moléculaire et administrée proche du terme de la grossesse mais les concentrations dans le sang fœtal ne dépasseront pas à 50 à 80% des concentrations maternelles ^[7].

3- Compartiment fœtal

Les données pharmacocinétiques chez le fœtus sont principalement issues de modèles théoriques dont l'extrapolation est difficile ^[12]. Les médicaments provenant de l'organisme maternel arrivent au fœtus via la veine ombilicale et se dirigent ensuite vers les organes nobles du fœtus à savoir le cerveau et le cœur. En effet, le système circulatoire du fœtus présente une particularité : il existe un shunt partiel du foie et un court-circuit de la circulation pulmonaire par le canal artériel ^[1].

Le liquide amniotique intervient au premier plan dans la distribution des médicaments : les substances ionisées et les métabolites hydrosolubles pourront alors s'y accumuler.

Le pH sanguin fœtal est légèrement inférieur (entre 0.1 et 0.15 unités) au pH sanguin maternel. Ce gradient de pH s'accroît avec l'avancement de la grossesse et explique l'accumulation des médicaments basiques chez le fœtus ^[9].

Les métabolites des médicaments issus des réactions de phase 1 et 2 passent le placenta. Ils sont normalement inactifs mais certains métabolites sont plus actifs que la substance mère et peuvent alors s'accumuler dans le liquide amniotique et exposer le fœtus plus longtemps aux médicaments pris par la mère, d'autant plus que le système enzymatique du fœtus est immature. C'est le cas de la codéine transformée en morphine ou encore de l'acide éthylique transformé en acétaldéhyde et responsable du syndrome d'alcoolisation fœtal.

L'élimination des métabolites actifs est assurée par la mère car les reins du fœtus ne sont pas encore totalement fonctionnels. Il existe toutefois un risque de toxicité pour le fœtus en ce qui concerne les molécules polarisées qui retraverseront difficilement le placenta. ^[13]

C) Principe de tératogénie

1- Définitions

La tératologie est l'étude des anomalies du développement des êtres vivants. Ces anomalies peuvent survenir sur le plan structurel et/ou fonctionnel des organes.

Le terme « tératogène » est issu du grec, il provient de la fusion de deux mots : « teratos » signifiant « monstre » et « genos » pour « origine ». Un agent exogène est qualifié de tératogène dès lors qu'il est capable de provoquer des anomalies congénitales, c'est-à-dire présentes dès la naissance, en modifiant le développement normal de l'embryon et/ou du fœtus. Parmi ces anomalies, on distingue :

- les malformations majeures qui interfèrent avec la viabilité et la qualité de vie de l'individu (exemple : la spina bifida)

- les malformations mineures qui ont de faibles retentissements organiques et physiques (exemple : ectopie testiculaire)

Les agents tératogènes identifiés à ce jour ne sont pas uniquement des médicaments. En effet, des agents physiques (radiations ionisantes), chimiques (méthylmercure) et même infectieux (virus de la rubéole, virus de la varicelle-zona, toxoplasmose) ont été reconnus tératogènes [5].

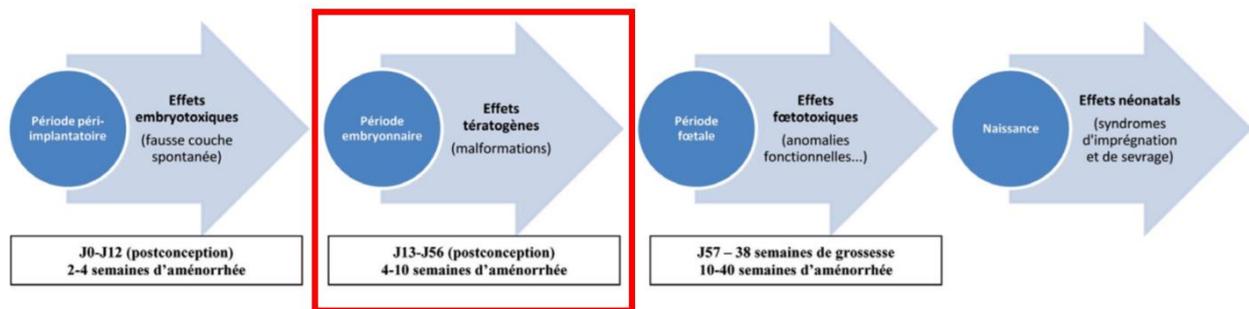


Figure 4: Chronologie des effets d'une exposition médicamenteuse au cours de la grossesse (d'après[5])

Les médicaments à l'origine d'effets embryotoxiques, fœtotoxiques et néonataux ne seront pas abordés.

2- Epidémiologie

Les malformations congénitales mises en évidence à la naissance concernent environ 2 à 3% des enfants. Cependant, moins de 5% de ces malformations seraient dues à une exposition médicamenteuse, cela suggère qu'il existe un risque malformatif pour toute grossesse en dehors de toute prise médicamenteuse et que le risque nul n'existe pas.^[14]

Etiologies	Fréquence
<u>Intrinsèques</u>	25%
Géniques	15-20%
Chromosomiques	5%
<u>Extrinsèques</u>	10%
Conditions maternelles (ex : âge, alcool, tabac, antécédents obstétricaux...)	4%
Pathologies maternelles (ex : épilepsie, toxoplasmose, virus de la varicelle-zona...)	3%
Substances chimiques dont médicaments	1-5%
<u>Inconnues</u>	65%

Tableau 2: Étiologies et fréquence des malformations congénitales d'après [5]

3- Paramètres

La capacité d'un médicament à induire une malformation est régie par quatre grands principes : « un effet tératogène dépend de l'administration d'un xénobiotique spécifique, à une dose déterminée, à une espèce génétique sensible, à une période sensible du développement » (Karnofsky, 1965)^[5].

-Accessibilité du médicament-

Le potentiel tératogène d'une substance dépend de sa capacité à atteindre les tissus en développement. Cela fait intervenir deux paramètres :

- les caractéristiques physico chimiques de la molécule administrée : comme vu précédemment, une molécule de faible poids moléculaire (< 600 daltons), non ionisée, très liposoluble et peu liée aux protéines plasmatiques passera facilement le placenta
- l'âge gestationnel : l'augmentation du débit sanguin utérin associée à l'augmentation de la surface du placenta et une diminution de son épaisseur accroît la perméabilité placentaire.

-Relation dose effet-

Par principe, un effet tératogène est un effet dose dépendant. Autrement dit, plus la dose du tératogène administrée est importante plus les atteintes attendues seront fréquentes et sévères.

-Sensibilité d'espèce-

Les espèces ont une sensibilité variable aux médicaments : une substance connue pour être tératogène chez une espèce peut causer des anomalies très différentes voire parfois aucune anomalie chez une autre espèce (exemple : la thalidomide est tératogène seulement chez les primates). De même, une anomalie similaire peut être retrouvée chez plusieurs espèces mais avec une fréquence variable. Les différences observées entre les espèces au niveau de leurs voies de métabolisation, de leur structure placentaire et de leur patrimoine génétique permettent d'expliquer cette variabilité.

-Période d'exposition-

Comme vu précédemment, la période embryonnaire est la période de la grossesse la plus à risque d'effet tératogène car elle est marquée par la mise en place de tous les organes.

4- Les médicaments tératogènes

Un médicament tératogène augmente la fréquence globale des malformations ou seulement d'un type de malformation mais le risque malformatif n'est jamais de 100%. Le taux d'incidence des malformations induites par les médicaments permet de différencier les tératogènes puissants des peu puissants^[2].

-Les tératogènes puissants-^[6]

Ce sont les médicaments pour lesquels l'incidence des malformations est très supérieure (entre 20% et 30%) à l'incidence spontanée comprise entre 2 et 3%. Ils sont formellement contre indiqués au moins les deux premiers mois et si possible au-delà (sauf indication très exceptionnelle) chez la femme enceinte

ou chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace. Leur prescription et leur délivrance se fait dans des conditions très strictes. Ce sont :

- les dérivés de la vitamine A : isotrétinoïne, acitrétine, alitrétinoïne
- l'acide valproïque et ses dérivés
- le mycophénolate
- le misoprostol
- la thalidomide
- les antimétoprokinétiques : méthotrexate, cyclophosphamide, vismodégib...

-Les tératogènes peu puissants- [6]

Ce sont les médicaments pour lesquels leur potentiel tératogène est certain mais ils sont qualifiés de peu puissants car, soit ils ont une incidence de malformations supérieure à l'incidence spontanée mais en restant inférieure à 10%, soit ils sont à l'origine de malformations très spécifiques sans pour autant augmenter le risque global de malformations. Ces médicaments peuvent être utilisés au cours de la grossesse pour leur bénéfice thérapeutique et en l'absence d'alternative plus sûre mais avec une surveillance anténatale accrue. Ce sont :

- le lithium
- un antithyroïdien : le carbimazole
- les anti-vitamine K (AVK) : la warfarine, la fluindione, l'acénocumarol
- certains antiépileptiques : la carbamazépine, le phénobarbital, le topiramate.

5- Exemple historique de la thalidomide

La thalidomide a été commercialisée en Europe (sauf en France) en octobre 1957 comme sédatif/hypnotique et antiémétique. Elle a été ainsi administrée chez des femmes enceintes surtout au premier trimestre de leur grossesse (période la plus sensible) là où les nausées sont les plus fréquentes. Son effet tératogène a été suspecté devant l'augmentation de malformations congénitales, dont une très rare : la phocomélie. En effet, les membres des enfants nés des mères exposées à la thalidomide ressemblaient à des nageoires de phoque. Entre 5 000 et 10 000 cas de phocomélie seraient attribuables à la thalidomide ce qui a conduit au retrait de marché de la molécule fin 1961.^[15]



Figure 5: Nourrisson atteint de phocomélie^[10]

Ce drame est survenu d'une part car la notion de barrière placentaire était encore fortement ancrée et laissait supposer que les xénobiotiques n'atteignaient pas le fœtus. D'autre part, les études chez l'animal ne démontraient pas d'effet tératogène. Elles ont toutes été réalisées chez les rongeurs conformément à ce qui était demandé à l'époque. Mais, devant l'ampleur des malformations enregistrées, les études de tératogénèse animales ont été complétées par d'autres espèces, notamment le lapin et viendront confirmer le tératogénicité de la molécule.^[16]

Le mécanisme de tératogénicité de la thalidomide n'a jamais été complètement élucidé. Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer l'origine de ces malformations :

- la thalidomide induirait un stress oxydatif via la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) responsables d'une oxydation de l'ADN ;
- l'effet anti angiogénèse de la thalidomide ;
- la liaison de la thalidomide à la protéine CRBN ou céréblon inhiberait son effet et entrainerait par conséquence une cascade moléculaire à l'origine de l'effet tératogène.

Toutefois, à la fin des années 1990, la mise en évidence de l'efficacité de la thalidomide dans de nombreuses pathologies inflammatoires et viscérales a conduit à sa réutilisation mais avec un encadrement plus strict afin de prévenir toute grossesse. En France, la thalidomide est actuellement sous ATU et sa délivrance se fait exclusivement en pharmacie hospitalière sur une base mensuelle et après prescription d'un médecin hospitalier. Un accord de soins et contraception doit être signé par le patient :

- pour les hommes, en raison du passage possible de la molécule dans le sperme, ils doivent utiliser un préservatif pendant toute la durée du traitement et une semaine après l'arrêt.
- pour les femmes en âge de procréer, elles doivent recourir à une méthode de contraception efficace 4 semaines avant, pendant et 4 semaines après l'arrêt du traitement. La délivrance se fera dans les 7 jours suivant la prescription et sous présentation d'un test sanguin B-HGC négatif datant de moins de 3 jours^[16].

D) Méthodes d'évaluation de la tératogénicité d'une molécule

L'évaluation d'un médicament repose sur des essais pré-cliniques chez les animaux et des essais cliniques chez l'Homme. Depuis le scandale de la thalidomide, la réglementation est plus stricte notamment concernant les études chez l'animal.

1- Les difficultés rencontrées

Lors de la mise sur le marché d'un médicament, seules les études de tératogénicité chez l'animal sont disponibles. En effet, les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer sans contraception sont presque toujours exclues des essais cliniques pour des raisons éthiques évidentes. Outre ces raisons, le risque malformatif lié au médicament restant rare, il faudrait des effectifs importants et la durée des études ne serait pas suffisante pour conclure à une augmentation significative du risque malformatif.

L'approche épidémiologique est donc indispensable en post commercialisation pour évaluer avec précision le risque médicamenteux pendant la grossesse. En effet, elle permet de détecter une association éventuelle entre la prise de médicament au cours de la grossesse et la survenue d'une complication : fausse couche, retard de croissance, prématurité, malformation Différents types d'étude sont alors utilisées et viennent compléter les résultats obtenus chez l'animal qui ne sont pas toujours extrapolables à l'Homme ^[14].

2- Etudes animales

Les études pré-cliniques réalisées chez l'animal sont exigées pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament. Elles ont deux objectifs : d'une part évaluer l'efficacité du médicament avec des études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, et d'autre part évaluer les conditions de sécurité avec des études toxicologiques ^[1].

Les études toxicologiques comprennent les études de toxicité aiguë (dose létale), de toxicité en administration répétée, de mutagénèse, de cancérogenèse et de toxicité sur la reproduction. Conformément aux recommandations de la conférence internationale d'harmonisation (ICH), les essais de toxicité sur la reproduction doivent comporter au moins trois recherches représentant les différentes étapes de la reproduction ^[5]:

- une étude de la fertilité avec administration de la substance à des espèces mâle et femelle avant leur accouplement,
- une étude de tératogénicité avec administration de la substance à des femelles en gestation,
- une étude de périnatalité avec administration du produit en fin de gestation et durant la lactation.

Ces dernières doivent être idéalement conduites chez une espèce animale dont la physiologie et le métabolisme est proche de l'espèce humaine comme le singe mais les difficultés d'approvisionnement,

d'élevage et le coût font qu'il n'est presque jamais utilisé. En pratique, les études de fertilité et de périnatalité sont faites chez le rat tandis que les essais de tératogénicité doivent être obligatoirement menés chez deux espèces animales dont un non rongeur (le lapin souvent).

Par principe, l'absence d'effet tératogène chez l'animal peut être considéré comme rassurante. Les données animales ont une bonne valeur prédictive négative si les bonnes pratiques de laboratoire sont respectées. Il convient toutefois de rester prudent avant toute extrapolation à l'Homme car les études pré-cliniques présentent plusieurs limites ^[1] :

- le nombre d'animaux utilisé est trop restreint,
- la durée de l'observation ne permet pas de détecter certains effets retardés,
- le métabolisme hépatique des médicaments est très différent chez l'animal,
- certaines malformations ne peuvent être reproduites chez les animaux utilisés.

3- Etudes chez l'Homme

-Etudes de cohorte- ^[14]

Pour rappel, une cohorte est un groupe de sujets présentant une ou plusieurs caractéristiques communes. Les sujets sont suivis dans le temps de manière à identifier un évènement.

Dans le cas particulier de la grossesse, les études de cohorte sont des études prospectives. Afin de s'assurer du caractère réellement prospectif du critère d'évaluation, il est nécessaire de recueillir les données le plus précocement après la confirmation de la grossesse.

La plupart des études de cohorte menées au cours de la grossesse compare une cohorte de femmes enceintes exposées au médicament à une cohorte de femmes enceintes non exposées ou ayant la même pathologie mais traitées par un autre médicament de même classe thérapeutique ou non. Elles ont pour finalité de déterminer si l'exposition au médicament augmente ou non le risque de survenue d'un évènement comme une malformation.

Ce type d'étude limite le biais de mémorisation et permet aussi de prendre en compte des co facteurs de risque. En revanche, elles sont longues, coûteuses et leur interprétation est souvent compliquée de par la multiplicité des expositions simultanées et de par la taille des effectifs nécessaires pour confirmer ou infirmer un risque spécifique.

-Etudes cas témoins- ^[14]

Les études cas-témoins sont des études rétrospectives. Elles consistent à comparer un groupe de sujets appelé « cas » qui présente l'évènement, ici une malformation, à un groupe appelé « témoins » qui

ne présente pas cet évènement vis-à-vis d'une exposition à un facteur de risque, à savoir ici la prise de médicaments au cours de la grossesse.

Ce type d'étude a pour finalité de connaître la force d'association entre la survenue d'une malformation et l'exposition au médicament.

Le principal avantage de ces études est la détection de malformation rare ou d'apparition retardée. Elles permettent de répondre rapidement à un signal éventuel. Cependant, elles présentent un biais majeur qui est le biais de mémorisation car les informations sur la période d'exposition au médicament sont recueillies rétrospectivement.

4- Autres données

-Cas isolés ou séries de cas -

Il s'agit de notifications spontanées d'exposition médicamenteuse pendant la grossesse. Ces dernières sont recueillies par les services d'information sur les tératogènes : les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT). Ces centres disposent d'une veille bibliographique, d'ouvrages de référence et d'une base de données alimentée par les appels des professionnels de santé. En effet, après avoir recueilli des données relatives à la patiente, à la grossesse et à l'exposition ils réalisent une expertise et un suivi de la grossesse. Cela permet d'identifier des signaux d'alerte ou au contraire apporter des éléments rassurants pour des futures expositions.^[5,14]

-Croisement de bases de données médicales et de remboursement-

Les registres de remboursement des médicaments peuvent être croisés avec des données médicales comme les registres des malformations, des grossesses et des naissances. Cette méthode permet de faire des études rapides sur des effectifs importants. En revanche, la période exacte d'exposition au médicament est incertaine car elle est le plus souvent déduite de la date d'accouchement et de la date de remboursement. De plus, un médicament remboursé n'est pas nécessairement consommé et l'absence d'informations sur certains cofacteurs sont des limites à ce type d'approche.^[14]

5- Classification du risque

-Classification internationale-

La Food and Drug Association (FDA) a établi une classification ABCDX sur les risques d'une exposition médicamenteuse au cours de la grossesse. Cinq niveaux sont définis^[17] :

- **Catégorie A** : le médicament peut être administré sans risque au cours de la grossesse. Les données humaines sont robustes et il n'existe pas de risque tératogène connu à ce jour.

- **Catégorie B** : le médicament doit être administré au cours de la grossesse si nécessaire. Les données animales ne mettent pas en évidence de risque tératogène et les données humaines sont partielles.
- **Catégorie C** : une évaluation du rapport bénéfice risque est nécessaire avant l'administration au cours de la grossesse. Les données animales sont contradictoires, il existe un risque tératogène chez l'animal mais il n'y a pas de données chez l'Homme.
- **Catégorie D** : le risque est théoriquement attendu mais il peut y avoir un bénéfice à prescrire le médicament chez une femme enceinte avec une surveillance obstétrical et pédiatrique. Il existe des données fœtotoxiques rapportées chez l'Homme.
- **Catégorie X** : le médicament est tératogène chez l'Homme. Il est contre indiqué chez la femme enceinte.

Cette classification est de moins en moins utilisée pour guider les choix des professionnels de santé car elle présente plusieurs limites :

- elle se base majoritairement sur des études animales,
- le risque attribué ne prend pas compte de la chronologie,
- les données ne sont pas mises à jour régulièrement.

-Classification nationale- ^[14,18]

L'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) propose quant à elle 5 niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse. L'utilisation du médicament est soit :

- « **Contre-indiquée** » durant toute ou partie de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Cela concerne les médicaments dont le risque tératogène ou fœtotoxique est prouvé chez l'Homme ou dont les données animales sont en faveur d'un risque important et pour lesquels soit il existe une alternative thérapeutique soit la pathologie ne nécessite pas de traitement au cours de la grossesse.
- « **Déconseillée** » durant toute ou partie de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace en raison d'une suspicion d'effet malformatif ou fœtotoxique. Le bénéfice thérapeutique doit être suffisamment important étant donné les incertitudes mais l'utilisation n'est pas formellement proscrite.
- « **A éviter par prudence** » durant toute ou partie de la grossesse car les données animales disponibles sont rassurantes mais les données cliniques pas assez nombreuses ou absentes, c'est le cas des nouveaux médicaments.

- « **Envisageable** » durant toute ou partie de la grossesse car il n’y pas d’effets malformatifs identifiés lors des études chez l’animal et les données cliniques disponibles sont globalement rassurantes mais doivent être encore enrichies.
- « **Possible** » durant toute ou partie de la grossesse car les données disponibles sont nombreuses et rassurantes.

Ces niveaux de conduite à tenir ont été déterminés après appréciation du nombre des grossesses exposées au cours du premier trimestre et des effets observés chez l’animal.

Données issues de femmes enceintes exposées	Données issues des études réalisées chez l’animal	
	Absence d’effet malformatif	Données non concluantes ou effet tératogène
Effet tératogène ou foetotoxique démontré	Contre indiqué	Contre-indiqué
Effet tératogène ou foetotoxique supposé ou suspecté	Déconseillée	Déconseillée
Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	A éviter par prudence au cours de la grossesse	Déconseillée
Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation envisageable au cours de la grossesse	A éviter par prudence au cours de la grossesse
Plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation possible au cours de la grossesse	Utilisation possible au cours de la grossesse

Tableau 3 : Niveau de conduite à tenir selon les données issues des femmes enceintes exposées et des études animales d’après ^[18]

Ces informations sont mentionnées dans la rubrique « Grossesse et Allaitement » du résumé des caractéristiques du produit (RCP). Même si elles restent peu informatives sur la nature du risque, les prescripteurs doivent s’y conformer sous peine de voir leur responsabilité engagée en cas de non-respect ou si le prescripteur ne justifie pas sa prescription par des données scientifiques plus actualisées et pertinentes. ^[14]

PARTIE 2 : LES MOLECULES TERATOGENES DELIVREES AVEC UN ACCORD DE SOINS ET DE CONTRACEPTION EN OFFICINE

Seules les molécules tératogènes nécessitant la présentation d'un accord de soins et de contraception pour leur dispensation en officine seront abordées ici. L'objectif de cet accord est de garantir que les patientes qui sont en âge ou vont être en âge d'être enceinte, mais aussi les patients sexuellement actifs, soient pleinement informés et comprennent les risques de malformations congénitales chez les enfants nés de femmes exposées à ces molécules pendant leur grossesse. Cet accord de soins et de contraception doit être complété et signé par le médecin spécialiste et le patient (ou son représentant légal pour les mineurs) avant l'instauration du traitement et à chaque réévaluation de celui-ci. Sa présentation en pharmacie sera obligatoire pour toute délivrance de médicament.

A) Les dérivés de synthèse de la vitamine A

1- Présentation des molécules disponibles à l'officine et de leur place dans la stratégie thérapeutique

-Isotrétinoïne-

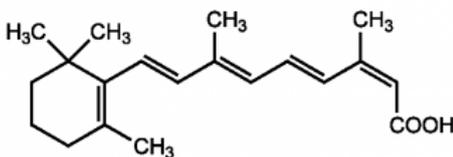
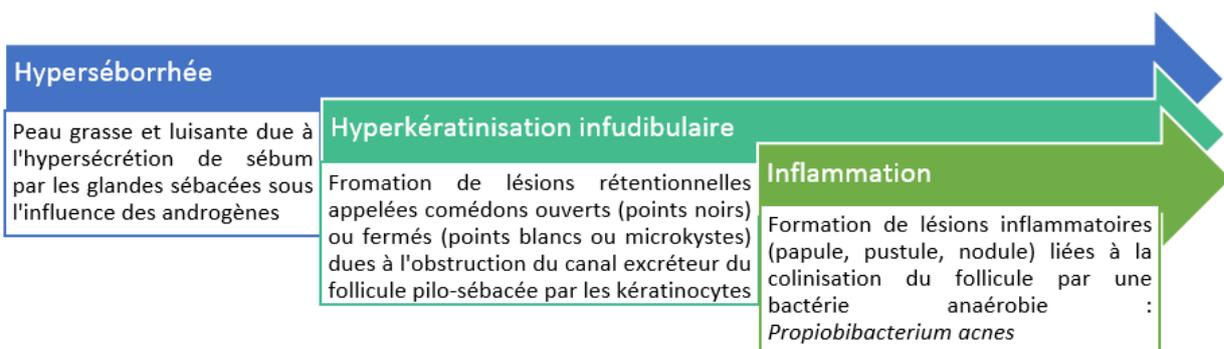


Figure 6 : Acide 13-cis-rétinoïque

L'isotrétinoïne par voie orale est commercialisé en France depuis 1984 dans le traitement de l'acné sévère (15% des cas d'acné) afin de prévenir la formation de cicatrices disgracieuses et de prendre en charge le retentissement psychosocial parfois important^[19].

L'acné est une dermatose inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé se manifestant surtout au niveau du visage. Elle touche plus de 80% des adolescents et régresse spontanément à l'âge adulte mais peut persister en particulier chez les femmes (20%), soumises à des variations hormonales (cycle menstruel, grossesse...). Trois facteurs pathogéniques sont impliqués dans l'acné^[20] :



La sévérité de l'acné est évaluée par l'échelle GEA (Global Acne Evaluation)^[21] :

0	Pas de lésion	Une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présents
1	Pratiquement pas de lésion	Rares comédons ouverts ou fermés dispersés et rares papules
2	Légère	Facilement identifiable ; moins de la moitié du visage est atteinte Quelques comédons ouverts ou fermés, et quelques papulo-pustules
3	Moyenne	Plus de la moitié de la surface du visage est atteinte Nombreuses papulopustules Nombreux comédons ouverts ou fermés
4	Sévère	Tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulo-pustules, comédons ouverts ou fermés et rares nodules
5	Très sévère	Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules

Tableau 4: Échelle d'évaluation de la sévérité de l'acné

La Société Française de Dermatologie recommande la prescription d'isotrétinoïne^[22] :

- en 1^{ère} intention uniquement dans les acnés sévères (nodulaire, conglobata ou susceptible d'entraîner des cicatrices définitives)
- en 2^{ème} intention dans les formes étendues ou d'évolution prolongée après échec d'un traitement comportant un antibiotique systémique et un traitement topique (dit aussi « local ») pendant au moins 3 mois et avec une bonne observance.

Le mécanisme d'action de l'isotrétinoïne n'est pas complètement élucidé mais il a été établi que cette molécule exerce une activité anti inflammatoire au niveau du derme et qu'elle diminue la taille et l'activité des glandes sébacées réduisant ainsi la production de sébum, substrat essentiel à la colonisation du follicule pilo-sébacé par la bactérie *Propionibacterium acnes*.

Concernant la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne, sa demi-vie d'élimination est en moyenne de 19 heures et celle de son principal métabolite (4-oxo- isotrétinoïne) de 29 heures. Le retour à des concentrations endogènes de rétinoïdes est atteint environ 2 semaines après l'arrêt du traitement^[23].

Depuis l'arrêt de la commercialisation du Roaccutane[®] par le laboratoire Roche en 2009, l'isotrétinoïne est actuellement disponible en officine sous 4 dosages (5mg, 10mg, 20mg, 40mg) en capsule molle et sous 4 noms de génériques différents^[24] (annexe 1) :

- Acnetrait[®] Gé (laboratoire Arrow génériques)
- Contracné[®] Gé (laboratoire Bailleul)
- Curacné[®] Gé (laboratoire Pierre Fabre)
- Procuta[®] Gé (laboratoire Expanscience)

En France, environ 60 000 patients sont traités chaque année par isotrétinoïne et 57.1% d'entre eux sont des hommes. L'âge médian à l'initiation du traitement est de 18 ans chez l'homme versus 25 ans chez la femme. En effet, chez l'homme les formes les plus sévères surviennent plus tôt que chez la femme et les traitements hormonaux sont des alternatives thérapeutiques chez la jeune femme ^[25].

-Acitrétine-

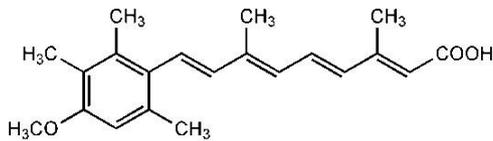


Figure 7 : Acitrétine

L'acitrétine est un rétinoïde aromatique de synthèse commercialisé en France par le laboratoire Actavis depuis 1988 sous le nom de Soriatane® et sous deux dosages : 10mg et 25mg.

De par son action kératolytique, l'acitrétine par voie orale est indiqué dans les dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation :

- le lichen plan en cas d'échec des autres thérapeutiques ;
- le psoriasis en plaques de l'adulte (80% des prescriptions)^[26] en monothérapie ou associé à la photothérapie (UVA ou UVB) des formes^[2] :
 - résistantes aux traitements locaux par dermocorticoïdes, kératolytiques, dérivés de la vitamine D, rétinoïdes locaux ou émoullients ;
 - ou sévères ;
 - ou de sévérité modérée avec fort retentissement sur la qualité de vie.

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique auto immune touchant 1 à 3% de la population sans distinction d'âge ni de sexe. Au niveau clinique, les lésions sont érythémateuses, squameuses, bien limitées, symétriques le plus souvent et touchent préférentiellement les zones bastions : coudes, genoux, lombes et cuir chevelu. L'évolution se fait par alternance de poussées, souvent déclenchées par des facteurs environnementaux (stress, choc émotionnel, hormones), et de rémissions complètes ou non^[2,21]. La sévérité du psoriasis est évaluée par ^[21] :

- le score PASI (Psoriasis Area and Severity index) qui apprécie la sévérité clinique des lésions : inflammation, épaisseur des lésions, importance de squames pondérées par la surface corporelle atteinte. Le résultat varie de 0 (pas de lésions) à 72 (lésions très sévères)
- le score DLQI (Dermatology Life Quality Index) qui apprécie la qualité de vie du patient grâce à un questionnaire pour connaître l'impact du psoriasis sur l'esthétique, la profession, les loisirs, la vie sociale et sexuelle. Le résultat varie entre 10 (impact léger) et 30 (impact sévère).

L'acitrétine normalise les processus de prolifération cellulaire, de différenciation et de kératinisation de l'épiderme dans le psoriasis. Son action est purement symptomatique^[23]. Concernant la pharmacocinétique de l'acitrétine, sa demi-vie d'élimination est comprise entre 33 et 96 heures et celle de son principal métabolite (13-cis-atrétine) comprise entre 28h et 57h. Par conséquent, il faut deux mois minimum pour une élimination complète du médicament^[26]. Cependant, en présence d'alcool, l'acitrétine est métabolisé en étrétinate, un métabolite qui s'accumule dans le tissu adipeux pendant plusieurs mois voire plusieurs années avec une demi-vie estimée à 175 jours. En effet, des cas de tératogénicité ont été notifiés plus d'un an après l'arrêt de l'acitrétine. Il est donc formellement déconseillé de consommer de l'alcool pendant le traitement et 2 mois après son arrêt^[27].

-Alitrétinoïne-

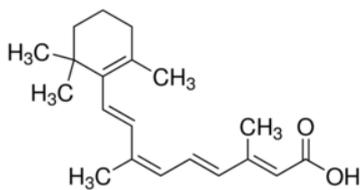


Figure 8: Alitrétinoïne

L'alitrétinoïne (9-cis acide rétinoïque) est commercialisé en France par le laboratoire GSK depuis 2009 sous le nom commercial de Toctino® et sous deux dosages : 10mg et 30mg. Cette molécule est indiquée dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains, une dermatose inflammatoire fréquente avec une prévalence allant jusque 15% et une légère prédominance chez la femme. Dans 80% des cas, cet eczéma ne résulte pas d'un processus allergique mais d'une altération de la barrière cutanée suite à une exposition répétée à des substances irritantes et caustiques tels que l'eau, le savon, les détergents.... Certaines professions sont particulièrement touchées : les coiffeurs, les techniciens de surface, les garagistes, les ouvriers du bâtiment, les professionnels de santé...^[28].



Figure 9: Eczéma chronique sévère des mains

Les lésions palmaires sont bien délimitées, érythémateuses, hyperkératosiques et souvent fissurées. En phase aiguë, l'apparition de papules et de vésicules suintantes exposent le patient à un risque d'infection. Le prurit intense et la douleur entraînent un retentissement psycho social souvent important et justifient une prise en charge^[28].

La sévérité de l'eczéma chronique des mains est évaluée par 2 scores :

- le PGA (Physicians Global Assessment) qui évalue le degré d'atteinte avec cinq niveaux : mains saines, quasiment saines, atteinte faible, atteinte modérée et atteinte sévère
- le mTLSS (modified Total Lesion Syndrome Score) qui évalue sur quatre niveaux sept symptômes : érythème, desquamation, hyperkératose, vésicules, fissures, œdème, prurit^[29].

A ce jour, il n'existe aucune recommandation officielle pour le traitement de l'eczéma chronique des mains. Tout d'abord, l'éviction des allergènes ou des produits irritants responsables sera nécessaire. Ensuite, le traitement est essentiellement local avec une association d'émollients et de dermocorticoïdes puissants. Des antihistaminiques systémiques peuvent être également utilisés temporairement pour soulager les démangeaisons.

En cas d'échec malgré un traitement bien conduit, l'alitrétinoïne pourra alors être utilisé pour son action à la fois anti-inflammatoire et immunomodulatrice grâce à sa fixation aux deux types de récepteurs intranucléaires des rétinoïdes. Concernant la pharmacocinétique de l'alitrétinoïne et de son principal métabolite (4-oxoalitrétinoïne), leur demi-vie d'élimination varie entre 2 et 10 heures. Le retour à des concentrations endogènes de rétinoïdes est atteint environ 1 à 3 jours après l'arrêt du traitement^[23].

2- Données cliniques : malformations recensées chez les enfants exposés

Les rétinoïdes systémiques sont des tératogènes puissants provoquant un syndrome malformatif (identique à celui observé chez l'animal lors des études expérimentales^[30]) dans 20 à 25 % des cas. Ces malformations ont été décrites en 1985 suite à la naissance de 21 nouveau-nés malformés issus de 154 grossesses exposées entre J7 et J24^[19]. Elles sont observées au niveau :

- crânio-faciale avec des anomalies
 - ✓ de l'oreille externe telles que l'antotie (absence d'oreilles), la microtie (hypoplasie des pavillons), l'aplasie du conduit auditif externe
 - ✓ oculaires : microphthalmie (réduction anormale des globes oculaires)
 - ✓ des dysmorphies faciales : grosse tête, petit menton, fente palatine (absence de voûte buccale aboutissant à une communication entre le nez et la bouche)
- du système nerveux central : hydrocéphalie (accumulation de liquide céphalo rachidien dans la boîte crânienne), hydranencéphalie (absence de développement des hémisphères cérébraux), microcéphalie (taille anormalement petite de la boîte crânienne), anomalie du cervelet ;
- du cœur (cardiopathies conotruncales : tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, communications ventriculaires...);
- du thymus et des glandes parathyroïdes (aplasie, ectopie, hypoplasie).

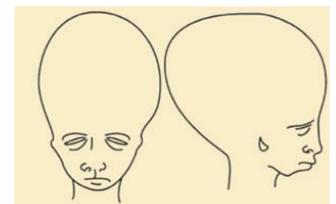


Figure 10 : Schéma des malformations externes possibles suite à une grossesse survenue lors d'un traitement par rétinoïde

Par ailleurs, les rétinoïdes et les malformations qu'ils engendrent, augmentent le risque d'avortements spontanés, de mort-né ou de décès peu après la naissance^[25,31,32].

3- Conduite à tenir en cas d'exposition

La suspicion ou la survenue d'une grossesse au cours d'un traitement oral par un dérivé de synthèse de vitamine A ou dans le mois qui suit son arrêt (ou dans les 2 ans pour l'acitrétine), comporte un risque très élevé de malformations majeures et graves chez le fœtus. Le traitement devra être arrêté immédiatement et la patiente devra être adressée à un médecin spécialiste compétent en tératologie pour évaluer le risque pour l'enfant à naître et proposer éventuellement une interruption de grossesse. La mauvaise compliance à la contraception reste la principale cause de grossesse sous rétinoïdes^{[25] [30]}.

4- Alternatives thérapeutiques chez la femme enceinte ou en cas de désir de grossesse

-Isotrétinoïne-

Il est important de souligner que les modifications hormonales induites par la grossesse déséquilibrent la production de sébum par les glandes sébacées ce qui expliquent l'apparition ou l'aggravation de l'acné. D'après le CRAT, et si le traitement ne peut pas être reporté après l'accouchement, certaines molécules pourront être utilisées chez la femme enceinte ou avec désir de grossesse. Il s'agit^[6] :

- du peroxyde de benzoyle quel que soit le terme (ex : Curaspot[®], Eclaran[®], Cutacnyl[®]...);
- des antibactériens locaux (érythromycine/clindamycine/acide azélaïque) quel que soit le terme (ex : Eryfluid[®], Erylik[®], Erytrogel[®]/Zindacline[®]/Finacea[®]...);
- du zinc à partir du 2^{ème} trimestre et en tenant compte des autres apports de zinc (notamment dans les compléments alimentaires de la grossesse);
- éventuellement l'érythromycine ou l'azithromycine si un antibactérien systémique est vraiment nécessaire^[6].

Concernant les cyclines, elles sont contre-indiquées car elles entraînent un ralentissement de la croissance osseuse et une coloration jaune irréversible des dents.

Enfin, pour les rétinoïdes en application cutanée, quelques malformations évocatrices ont été rapportées chez des enfants exposés in utero mais les données épidémiologiques actuelles ne confirment pas la réalité du risque et ne l'excluent pas non plus. En effet, de nombreux paramètres interviennent dans l'absorption percutanée d'un topique : la quantité appliquée, la présence ou non de lésion, la nature des excipients...Ils sont donc à éviter même si les notices actuelles n'évoquent pas le problème de la survenue d'une grossesse au cours du traitement^[33].

Traitements	Recommandations de leur utilisation au cours de la grossesse
<i>Systémiques</i>	
Isotrétinoïne	Contre-indiquée
Cyclines	Contre-indiquée
Gluconate de zinc	Possible sauf premier trimestre
Érythromycine	Possible
<i>Locaux</i>	
Érythromycine	Possible
Peroxyde de benzoyle	Possible
Trétinoïne	Ne pas utiliser par mesure de précaution
Adapalène	Ne pas utiliser par mesure de précaution
Acide azélaïque	Possible

Tableau 5 : Les traitements de l'acné de la femme enceinte d'après^[20]

-Acitrétine-

L'influence de la grossesse sur le psoriasis a été évaluée par une étude américaine^[34] et montre une amélioration deux fois plus fréquentes des lésions qu'une aggravation. Cette amélioration est corrélée à l'accroissement de la production hormonale en œstrogènes et progestérone qui stabiliserait le processus auto immun. Toutefois, en post partum, plus de la moitié des patientes ont fait une poussée, le plus souvent dans les 4 premiers mois.

En cas de désir de grossesse ou chez une femme enceinte, la société française de dermatologie recommande d'utiliser uniquement des traitements locaux (émollients, dermocorticoïdes, dérivés de la vitamine D et kératolytiques) éventuellement associés à de la photothérapie par UVB. La ciclosporine ne devra quant à elle être utilisée qu'en cas de nécessité absolue (forme très sévère) et pour une durée limitée en raison de ses effets indésirables (hypertension artérielle et néphrotoxicité)^[35].

-Alitrétinoïne-

Chez la femme enceinte ou en cas désir de grossesse, les émollients plus ou moins associés à des dermocorticoïdes locaux pourront être utilisés dans l'eczéma chronique sévère des mains. Cependant, il est important de rappeler des mesures préventives simples et efficaces comme se protéger les mains du froid pour limiter la sécheresse cutanée, se laver les mains à l'eau tiède avec un savon surgras et les sécher délicatement par tamponnement, porter des gants en cas de contact avec des produits irritants et appliquer une crème « barrière » isolante...^[28].

5- Aspects réglementaires

-Patients de sexe masculin-

La prise d'un rétinoïde systémique aux doses thérapeutiques par l'homme n'affecte pas le nombre, la mobilité ou la morphologie des spermatozoïdes et n'aura donc pas de conséquence sur la formation et le

développement de l'embryon. De plus, le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme des patients sous rétinoïdes n'est pas suffisamment important pour être associé à un effet tératogène. Par conséquent, pour les patients de sexe masculin, outre la prescription initiale par un dermatologue dans le cadre du plan de gestion des risques psychiatriques, lipidiques et hépatiques associés à ces molécules, il n'y a pas de restriction de délivrance ou de renouvellement pour les rétinoïdes (sauf pour l'alitrétinoïne où le renouvellement par un médecin généraliste est limité à 6 mois) ^[31].

-Patients de sexe féminin-

En revanche, les rétinoïdes systémiques sont formellement contre indiqués chez la femme enceinte ou qui allaite, ainsi que chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du Programme de Prévention des Grossesses (PPG) mis en place en 1997 (et généralisé aux pays de l'UE en 2004) sont respectées, à savoir^[32] :

- le traitement est justifié par la sévérité de la maladie ;
- la patiente est informée des effets tératogènes de la molécule prescrite et comprend la nécessité d'un suivi mensuel rigoureux ;
- la patiente comprend les conséquences éventuelles d'une grossesse et la nécessité de consulter rapidement un médecin en cas de grossesse ou de suspicion de grossesse ;
- la patiente accepte et doit être en mesure de prendre une contraception efficace ininterrompue (pilule prise régulièrement et sans oubli, anneau vaginal mensuel, patch transdermique hebdomadaire, implant sous cutanée ou DIU) et de préférence associée à une méthode locale (préservatifs masculins et féminins, spermicides, capes, diaphragmes) pour diminuer au maximum le risque de grossesse, puisqu'aucune méthode n'est fiable à 100% ;
- la contraception doit être mise en place 1 mois minimum avant l'initiation du traitement, poursuivie pendant toute sa durée et 1 mois après son arrêt sauf pour l'acitrétine où elle devra être poursuivie 2 ans après l'arrêt (depuis 1999) en raison de l'accumulation d'étrétinate dans le tissu adipeux directement corrélée à la quantité d'alcool consommée ;
- la patiente comprend la nécessité et accepte de subir un test de grossesse avant le traitement, pendant celui-ci et après la fin du traitement ;
- la patiente déclare avoir compris les risques et les précautions indispensables liées à l'utilisation de la molécule.

Ces conditions s'appliquent également aux femmes qui ne sont pas sexuellement actives ou qui n'ont pas de règles.

Ainsi, toute délivrance de rétinoïde oral par le pharmacien d'officine pour les femmes en âge de procréer doit se faire dans des conditions strictes. En effet le pharmacien doit s'assurer que :

- la prescription initiale a été faite par un dermatologue ;
- la patiente est sous contraception depuis au moins 1 mois et pendant toute la durée du traitement ;
- l'ordonnance date de moins de 7 jours au moment de la délivrance ;
- la patiente a fait un test de grossesse sanguin dont le résultat est négatif dans les 3 jours précédant la prescription ;
- la patiente a son carnet de suivi avec l'accord de soins et de contraception rempli et signé (annexes 2,3,4). Le pharmacien doit mentionner sur ce carnet la date de délivrance, le nom du médicament délivré et apposer le cachet de l'officine.

Chez les femmes en âge de procréer, la durée maximale de prescription est de 1 mois et l'ordonnance n'est pas renouvelable. La poursuite du traitement nécessite donc une nouvelle prescription. L'ordonnance de renouvellement peut être établie par tout prescripteur dans la limite de 1 an (sauf pour l'alitrétinoïne : 6 mois) mais la prescription initiale du dermatologue doit être présentée simultanément^[36].

Vérifier les points suivants :	1 ^{er} délivrance	renouvellement
La prescription initiale doit être effectuée uniquement par un dermatologue.	X	
La brochure d'information destinée aux femmes incluant le carnet de suivi doit comprendre l'accord de soins rempli et signé.	X	
Instauration d'au moins une méthode de contraception efficace depuis au moins un mois.	X	
Poursuite d'une contraception efficace.		X
Le test de grossesse doit être effectué dans les 3 jours précédant la prescription et le résultat doit être négatif.	X	X
La délivrance doit avoir lieu au plus tard 7 jours après la prescription	X	X
Vous devez remplir la date de délivrance, le nom du médicament prescrit et délivré et apposer votre cachet dans le carnet de suivi.	X	X
Vous devez demander le retour de toute capsule non utilisée à la fin du traitement.		X

Tableau 6: Liste des points à vérifier lors de la délivrance des dérivés de vitamine A systémiques par le pharmacien d'après^[36]

6- Évaluation du respect de la réglementation et son évolution

-Isotrétinoïne-

Les cinq suivis de pharmacovigilance français (de 1987 à 2011) ont montré que le nombre de grossesses exposées à l'isotrétinoïne a diminué. Entre janvier 2007 et décembre 2011, le renforcement du programme de prévention des grossesses (RPPG), avec la mise en place du carnet patiente notamment, a permis de réduire de presque de moitié le nombre de grossesses exposées (voir tableau ci-dessous) même s'il reste encore trop élevé avec 136 cas de grossesses déclarés dont^[19] :

- 56% qui ont débuté pendant le traitement,
- 29% qui ont débuté moins d'un mois après le traitement,
- 15% qui ont débuté lors de l'instauration du traitement.

Période couverte	Etude 1	Etude 2	Etude 3	Etude 4	Etude 5	
	1987 à juin 1995	mars 1997 à décembre 1998	janvier 1999 à décembre 2002	janvier 2003 à décembre 2006	janvier 2007 à décembre 2011	
					Avant RPPG** :	Après RPPG** :
Durée de l'étude	102 mois	22 mois	48 mois	48 mois	29 mois	31 mois
Nombre de grossesses exposées	318	37	103	147	136	
					83	47
Ventes isotrétinoïne (kg)	-	1 176	3 000	2 755	2 866	
					1 607	1 259

Tableau 7: Évolution de l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne entre 1987 et 2011 d'après ^[19]

Ces grossesses résultaient d'une absence de contraception (32% des cas) ou d'un échec de contraception (68% des cas) par mauvaise observance (79%) ou par inefficacité de la méthode (21%). Concernant l'issue de ces dernières, 69% des grossesses exposées ont été interrompues^[19].

Période	Étude 1	Étude 2	Étude 3	Étude 4	Étude 5	Total
	1987/ 1995	1997/ 1998	1999/ 2002	2003/ 2006	2007/ 2011	
Grossesses exposées pendant la période à risque	318	37	103	147	136	741
Grossesses avec issue connue	245 (77 %)	28 (76 %)	69 (67 %)	103 (70 %)	108 (79 %)	553 (75 %)
Fausse couches spontanées	6	2	2	7	9	26
Interruptions de grossesses	199 (81 %)	24 (86 %)	60 (87 %)	73 (71 %)	74 (69 %)	430 (78 %)
Mort <i>in utero</i>	0	0	0	0	1	1
IMG pour malformation	?	5 (18 %)	3 (4 %)	2 (2 %)	1 (1 %)	11 (2 %)
Naissances						
- sans malformations	33 (13 %)	2 (7 %)	6 (9 %)	20 (19 %)	24 (22 %)	85 (15 %)
- avec malformations	7	0	1	3	0	11
Fœtus						
avec malformations*	7/40	5/12	4/16	5/44	1/28	22/133
incidence	17 %	41 %	25 %	11 %	3,6 %	16 %
[IC à 95 %]**	[7-33]	[15-72]	[7-52]	[4-25]	[0,1-18]	[10-23]

* rapporté au nombre de naissance et au nombre d'IMG avec examen anatomopathologique

** incidence estimée sur les appels prospectifs et rétrospectifs (car données insuffisantes pour ne retenir que les appels prospectifs)

Tableau 8: Issue des grossesses exposées entre 1987 et 2011 d'après ^[19]

L'ANSM a mené quant à elle une étude sur une cohorte de 1 367 patientes âgées de 11 à 50 ans ayant débuté un traitement par isotrétinoïne orale entre 2007 et 2013 afin d'évaluer le respect des recommandations relatives aux tests de grossesse. L'âge moyen à l'inclusion était de 26 ans. Les résultats de cette étude publiés en mai 2015 montrent que^[26] :

- 63% des sujets ont eu un test de grossesse lors de l'instauration du traitement,
- 33% des sujets ont eu un test de grossesse lors du renouvellement,
- et seules 12% ont eu un test de grossesse 1 mois après l'arrêt du traitement.

Ainsi, en considérant les 3 étapes conjointement (tests de grossesse à l'instauration, lors du renouvellement et après l'arrêt), seulement 4% des sujets ont fait tous les tests de grossesse recommandés dans le cadre du PPG et 12% n'en ont eu aucun. Cette étude a montré également que la prescription par un dermatologue était significativement associée à une meilleure observance que par un médecin généraliste quel que soit le stade de la cure^[26]. Le respect des recommandations relatives aux tests de grossesse chez les femmes sous isotrétinoïne orale reste donc insuffisant, en particulier au moment des renouvellements et après l'arrêt du traitement.

-Acitrétine-

En janvier 2014, l'ANSM en collaboration avec le département d'études en santé publique de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM), a publié les résultats d'une étude menée sur une cohorte de 7 663 femmes âgées de 15 à 49 ans, débutant un traitement par acitrétine sur la période 2007-2013 afin d'évaluer le respect des conditions de prescription et de délivrance (CPD). L'âge moyen des femmes à l'inclusion était de 39.5 ans (écart-type 8.3 ans). Les résultats de cette étude montrent^[27] :

- qu'un test de grossesse a été réalisé dans seulement 11% des initiations de traitement (15% si la prescription était faite par un dermatologue versus 3.6% par un généraliste),
- que 2 femmes sur 3 (64.6%) n'ont eu aucun test de grossesse pendant le traitement,
- que 4 femmes sur 5 (77.2%) n'ont eu aucun test de grossesse après l'arrêt du traitement.

De plus, 357 grossesses ont été déclarées pendant la durée de l'étude. Plus de sept fois sur dix (72.3%), la grossesse est survenue dans les 2 à 24 mois suivant l'arrêt de l'acitrétine mais pour 53 grossesses (14.8%) une délivrance a eu lieu alors que la patiente était enceinte. Le non-respect de la réglementation a impliqué l'application obligatoire du PPG à partir de mars 2012^[27] :

	RCP* (1999 à mars 2012)	RCP* (à partir de mars 2012)
Conditions de prescription et de délivrance (CPD)	Liste 1 Non renouvelable Durée prescription : limitée à 1 an	Liste 1 Non renouvelable Durée prescription : limitée à 1 mois Délivrance dans les 7 jours suivant la prescription
Tests de grossesse	Initiation : 3 jours avant la délivrance Pendant le traitement : tous les 2 mois Arrêt : régulièrement pendant 2 ans	Initiation : 3 jours avant la prescription Pendant le traitement : tous les mois Arrêt : 2 mois après l'arrêt puis régulièrement pendant 2 ans
Contraception	Contraception mise en place 1 mois avant l'initiation, pendant le traitement et jusqu'à 2 ans après arrêt	Contraception mise en place 1 mois avant l'initiation, pendant le traitement et jusqu'à 2 ans après arrêt

* RCP : Résumé des caractéristiques du produit (mention légale du texte d'information sur un médicament destiné au professionnel de santé)

Tableau 9: Comparaison des conditions réglementaires en France de l'acitrétine avant et après mars 2012

Malgré la mise en place de ces nouvelles restrictions pendant l'étude, les résultats disponibles au cours des derniers mois ne montraient aucune amélioration du taux de réalisation des tests de grossesses. Les conditions de prescription se sont donc à nouveau renforcées en février 2014 en limitant l'instauration du traitement aux dermatologues.

Cette première étude a été poursuivie par l'ANSM et la CPAM jusqu'en 2015 afin d'évaluer les potentielles améliorations concernant le respect de la réglementation. Les résultats^[37] publiés en juin 2017 montrent tout d'abord que le nombre d'instauration de traitement chez les femmes en âge de procréer (15 à 49 ans) a diminué de 34% (1 407 en 2012 contre 929 en 2015). Le taux de réalisation des tests de grossesse à l'initiation du traitement a quant à lui augmenté en passant de 19% en 2012 à 37% en 2015 mais cela reste insuffisant car 92 grossesses sont survenues en 2014 et 17 au premier trimestre 2015. De plus, la mesure restreignant l'instauration d'acitrétine aux dermatologues s'est montrée peu efficace puisque 20% des instaurations de traitement en 2015 étaient encore faites par un médecin généraliste (contre 28% en 2013). Or les tests de grossesse sont moins bien effectués lorsque le prescripteur est un généraliste que lorsqu'il s'agit d'un dermatologue (12% contre 53% en 2015 à l'initiation du traitement). Plusieurs arguments peuvent expliquer cette mauvaise compliance comparativement aux études sur l'isotrétinoïne :

- les femmes traitées par isotrétinoïne sont plus jeunes que les femmes traitées par acitrétine, les médecins seraient peut être donc plus vigilants,
- le traitement par acitrétine dans le psoriasis nécessite des cures plus longues que pour l'isotrétinoïne dans l'acné,
- la durée des mesures de prévention de grossesse est de deux ans pour les femmes sous acitrétine contre 1 mois pour les femmes sous isotrétinoïne^[27].

Ainsi, même si le PPG est contraignant et difficile à respecter notamment par l'obligation de continuer une contraception deux ans après l'arrêt du traitement (et bientôt trois ans suite à de nouvelles données de pharmacovigilance^[37]), les patientes doivent être mieux informées du risque tératogène de l'acitrétine et les professionnels de santé (médecins et pharmaciens) doivent respecter strictement la réglementation en vigueur pour diminuer le nombre de grossesses exposées.

-Alitrétinoïne-

Le CRPV de Tours assure un suivi national de pharmacovigilance de l'alitrétinoïne depuis juin 2009. Fin 2012, lors de la publication de leur premier rapport, le taux de notification de grossesses exposées était estimé à 1.87/1 000 femmes en âge de procréer malgré la mise en place du PPG. Ce taux est légèrement plus élevé que celui observé pour l'isotrétinoïne : 1.31/ 1 000 femmes en âge de procréer. Entre fin 2012 et début 2016, lors de la publication de leur deuxième rapport, le taux est resté stable. Trois grossesses exposées ont été notifiées pendant le traitement et ont été interrompues. Elles étaient dues à un non-respect du PPG^[38].

B) L'acide valproïque et ses dérivés

1- Présentation des molécules disponibles à l'officine et de leur place dans la stratégie thérapeutique

-Acide valproïque et valproate de sodium -

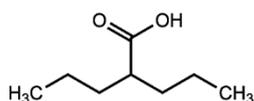


Figure 11: Acide 2-pentylpropanoïque

L'acide valproïque et son sel le valproate de sodium sont commercialisés en France depuis 1967. Ils sont actuellement commercialisés par le laboratoire Sanofi-Aventis sous les noms commerciaux de Dépakine[®], Dépakine Chrono[®] (forme à libération prolongée) et Micropakine[®]. Une liste est disponible en annexe 5.

Ces molécules sont principalement (78% des prescriptions^[39]) utilisées dans le traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée, une affection neurologique chronique qui touche environ 500 000 personnes en France (toutes formes confondues). L'épilepsie débute souvent pendant l'enfance ou chez le sujet âgé et représente la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune. En effet, les crises (manifestation clinique de l'hyperexcitabilité d'un groupe de neurones) ont un retentissement important sur la vie personnelle, professionnelle et sociale du patient. Une prise en charge est donc indispensable, d'autant plus que les décès prématurés sont deux à trois fois plus fréquents chez les patients épileptiques par rapport au reste de la population^[2,40].

Toute mise en place d'un traitement épileptique nécessite une observance rigoureuse du patient afin de permettre un contrôle des crises. L'acide valproïque est un antiépileptique majeur à très large spectre indiqué en première intention en monothérapie dans les épilepsies généralisées ou partielles de l'adulte ou de l'enfant en raison de sa bonne tolérance et de son absence d'induction enzymatique. Si des crises persistent, l'observance sera vérifiée par mesure de la concentration plasmatique en acide valproïque. En cas de pharmacorésistance avérée, des investigations complémentaires (exemple : électroencéphalogramme du sommeil) seront faites et une bithérapie pourra être envisagée^[40]. L'acide valproïque est également indiqué chez l'enfant dans la prévention de la récurrence de convulsions fébriles compliquées ne répondant pas à une prophylaxie intermittente par benzodiazépines^[39].

Ainsi, l'acide valproïque est inscrit sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS car il est efficace dans presque toutes les formes d'épilepsie de par son mécanisme d'action très complet : effet gaba mimétique, effet antagoniste du glutamate et inhibition des canaux sodiques voltage dépendants^[41].

Concernant sa pharmacocinétique, la concentration plasmatique efficace est comprise entre 60 et 80 mg/L. Sa demie-vie d'élimination est de 15 heures environ, un délai de 5 jours est suffisant après l'arrêt de l'acide valproïque pour envisager une grossesse^[6,41].

-Divalproate de sodium et valpromide-

Le divalproate de sodium et le valpromide sont commercialisés en France par le laboratoire Sanofi-Aventis sous les noms commerciaux de Dépakote® (2000) et Dépamide® (1977) respectivement.

Ces molécules sont des pro-drogues de l'acide valproïque et sont indiquées dans le traitement du trouble bipolaire, une pathologie psychiatrique fréquente avec une prévalence estimée à 1% dans la population générale. Ce trouble de l'humeur se caractérise par une alternance d'épisodes maniaques se traduisant par une augmentation anormale de l'énergie et des activités, et d'épisodes dépressifs plus ou moins longs. Une prise en charge précoce et adaptée est nécessaire pour prévenir la désinsertion familiale, professionnelle et sociale du patient mais aussi pour prévenir le risque suicidaire (15% des patients atteints se suicident) qui est 30 fois supérieur à celui de la population générale^[40].

Concernant la place de ces molécules dans la stratégie thérapeutique, elles seront utilisées dans le traitement de l'épisode maniaque du trouble bipolaire et dans la prévention des rechutes en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium^[23]. Pour identifier ce type d'épisode, l'échelle d'hypomanie de Angst est très utilisée. Elle est remplie par le patient et un score total égal ou supérieur à 10 permet de confirmer l'épisode et d'instaurer le traitement^[2] :

CHECK-LIST	OUI	NON
Moins d'heures de sommeil		
Davantage d'énergie et de résistance physique		
Davantage de confiance en soi		
Davantage de plaisir à faire plus de travail		
Davantage d'activités sociales (plus d'appels téléphoniques, plus de visites...)		
Plus de déplacements et voyages		
Davantage d'imprudence au volant		
Dépenses d'argent excessives		
Comportements déraisonnables dans les affaires		
Surcroît d'activité (y compris au travail)		
Davantage de projets et d'idées créatives		
Moins de timidité, moins d'inhibition		
Plus bavard que d'habitude		
Plus d'impatience ou d'irritabilité que d'habitude		
Attention facilement distraite		
Augmentation des pulsions sexuelles		
Augmentation de la consommation de café et de cigarettes		
Augmentation de la consommation d'alcool		
Exagérément optimiste, voire euphorique		
Augmentation du rire (farces, plaisanteries, jeux de mots, calembours)		
Rapidité de la pensée, idées soudaines, calembours...		

Tableau 10 : Échelle d'hypomanie de Angst utilisée dans le diagnostic des épisodes maniques du trouble bipolaire

Ces deux molécules ont une action thymorégulatrice par renforcement de la voie gabaergique au niveau du système nerveux central dans lequel elles ont une bonne diffusion. Concernant leur pharmacocinétique, la demi-vie du principal métabolite actif (acide valproïque) est de 15 heures environ comme vu précédemment.

2- Données de tératogénicité : malformations chez les enfants exposés

Les données les plus récentes montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants exposés in utero au valproate est de 10.73%^[42]. Ce risque de malformation est dose-dépendant (aucune dose excluant le risque n'a pu être déterminée) et est significativement plus élevé que^[6] :

- tous les autres antiépileptiques ou thymorégulateurs,
- le risque malformatif chez des femmes épileptiques non traitées,
- le risque malformatif de la population générale (2%).

Les malformations les plus fréquentes sont^[6,42] :

- les cardiopathies surtout en cas d'exposition entre la 4^{ème} et la 9^{ème} SA : communication inter auriculaire et inter ventriculaire, hypoplasie ;
- les anomalies de la fermeture du tube neural (spina bifida principalement) surtout en cas d'exposition entre la 4^{ème} et la 6^{ème} SA ;
- les malformations rénales et uro-génitales ;
- les malformations des membres (aplasie bilatérale du radius) ;
- les fentes labiales et/ou palatines ;

- les dysmorphies faciales ;
- les craniosténoses.

Les résultats d'une récente étude de cohorte de type exposés/non exposés publiés en avril 2017 par l'ANSM dévoilent que le nombre total d'enfants exposés in utéro à l'acide valproïque atteints d'au moins une malformation congénitale majeure en France depuis la commercialisation de la molécule (1967) se situerait entre 2 150 et 4 100. Cette étude révèle également que sur 1 345 grossesses exposées à l'acide valproïque (sur presque 2 millions soit 0.7 pour 1000) entre 2011 et 2015, le risque global de malformation majeure est quatre fois plus élevé en cas d'exposition in utéro à l'acide valproïque dans l'indication de l'épilepsie et deux fois plus élevé dans l'indication des troubles bipolaires en comparaison aux grossesses non exposées, aux grossesses exposées à la lamotrigine à faible dose et aux grossesses de femmes ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse. Cette différence de risque selon le contexte pathologique maternel est probablement liée à l'interruption précoce du traitement et d'un faible niveau d'observance chez les femmes enceintes traitées dans l'indication d'un trouble bipolaire car les spécialités ont des effets pharmacologiques équivalents^[43].

De plus, 30 à 40% des enfants exposés in utéro au valproate, et ce quel que soit le terme de la grossesse, présentent des retards de développement dans la petite enfance^[42,44]. En effet, une diminution d'environ 10 points du Quotient intellectuel (QI) global est observée dès l'âge de 1 an chez ces enfants. Le QI verbal (parole et compréhension) est particulièrement diminué chez 20 à 40% des enfants suivis jusqu'à l'âge de 10 ans. Le recours à la rééducation orthophonique est deux à six fois plus fréquent chez ces enfants^[6]. Des retards dans l'acquisition de la marche et des troubles de la mémoire ont également été notifiés.

Enfin, les troubles envahissants du développement (notamment l'autisme), caractérisés par une altération des capacités de communication et de socialisation, sont 5 à 6 fois plus fréquents chez les enfants exposés in utéro à l'acide valproïque que dans les populations témoins^[6]. Des données récentes mais encore limitées suggèrent également qu'ils sont plus susceptibles de présenter un trouble du déficit de l'attention/d'hyperactivité (TDAH)^[42,44].

3- Conduite à tenir en cas d'exposition

En cas de découverte d'une grossesse sous acide valproïque ou ses dérivés, la patiente ne doit pas arrêter brutalement en raison du risque de décompensation de la pathologie. Cela peut avoir des conséquences graves voire mortelles (état de mal épileptique) aussi bien pour la mère que pour le fœtus. La patiente devra donc consulter immédiatement un médecin spécialiste afin de réévaluer le rapport bénéfice/risque du traitement. Toutes les mesures seront mises en œuvre pour recourir à d'autres alternatives thérapeutiques quel que soit le terme de la grossesse^[42].

Si la grossesse est poursuivie et en cas d'exposition au premier trimestre une surveillance prénatale sur le tube neural, le cœur, le crâne, la face, les reins, les organes génitaux externes et le squelette sera mise en place. Au-delà du premier trimestre la surveillance sera surtout orientée sur le crâne^[6]. En cas de malformations identifiées, une interruption de grossesse pourra être proposée à la patiente.

4- Alternatives thérapeutiques chez la femme enceinte ou en cas de désir de grossesse

-Epilepsie-

L'épilepsie doit être bien équilibrée tout au long de la grossesse. Plusieurs études de cohorte ont montré que l'épilepsie n'a pas de rôle propre dans la survenue de malformation mais le risque malformatif est essentiellement lié au traitement et ce risque est différent selon la molécule utilisée. De plus, la supplémentation en acide folique chez les femmes enceintes traitées par anticonvulsivants tératogènes est inefficace pour prévenir l'apparition de malformations^[6,40].

Ainsi, en première intention, la Haute Autorité de Santé (HAS) et le CRAT recommandent d'utiliser comme anticonvulsivant chez la femme enceinte ou en prévision d'une grossesse la lamotrigine (Lamictal®) car cette molécule n'est pas tératogène chez l'animal et les données sur l'aspect malformatif et le développement psychomoteur (jusqu'à 7.5 ans) des enfants exposés sont nombreuses et rassurantes^[6]. Une étude récente publiée en avril 2017 par l'ANSM suggère cependant une augmentation du risque de cardiopathie chez les enfants exposés in utero à la lamotrigine^[43]. Si ces nouvelles données sont confirmées, elles pourront alors redéfinir la place de la lamotrigine. Dans tous les cas, une surveillance cutanée maternelle pendant les premières semaines de traitement sera nécessaire en raison d'un effet indésirable grave lié à cette molécule : le syndrome de Lyell et de Stevens Johnson.

En deuxième intention, les anticonvulsivants suivants pourront être utilisés^[6,45] :

- le lévétiracétam (Keppra®) : les données sont aussi rassurantes que pour la lamotrigine mais sont moins nombreuses ;
- l'oxcarbazépine (Trileptal®) : les données sont nombreuses et rassurantes pour l'aspect malformatif mais il n'y a pas encore de données sur le développement psychomoteur et cette molécule est tératogène chez le rat à la plus haute dose testée ;
- la phénytoïne (Di-Hydan®) : les données récentes écartent le risque malformatif et les retards psychomoteurs évoqués par les anciennes études en particulier en cas d'association avec le phénobarbital.

Si les molécules précédentes ne conviennent pas ou compromettent l'équilibre maternel, les anticonvulsivants suivants pourront être utilisés en 3^{ème} intention^[6,45] :

- la gabapentine (Neurotin®) : même si pour l'instant il n'y a aucune donnée sur le développement psychomoteur, les données publiées chez les enfants exposés in utéro sont rassurantes ;
- la carbamazépine (Tégrétol®) : les données sont rassurantes sur le développement psychomoteur mais cette molécule augmente la fréquence des anomalies de la fermeture du tube neural dans environ 0.5% des cas contre 0.05% dans la population générale.

Enfin, en association avec un autre antiépileptique cité précédemment, le clobazam (Urbanyl®) sera la benzodiazépine à visée anti convulsivante de premier choix au cours de la grossesse car il a été mis en évidence récemment que les enfants nés de grossesses exposées au clonazépam (Rivotril®) avaient un risque significativement plus élevé de microcéphalie^[43].

Si toutes ces alternatives sont inefficaces ou mal tolérées et si le traitement par acide valproïque devait absolument être maintenu pour l'équilibre de la mère, il est recommandé d'utiliser la dose minimale efficace et de privilégier les formes à libération prolongée pour éviter les pics plasmatiques. Une surveillance prénatale spécialisée (pour détecter d'éventuelles malformations) et un suivi à long terme de l'enfant devront également être mise en place^[42].

-Trouble bipolaire-

Chez la femme enceinte ou en prévision d'une grossesse, les dérivés de l'acide valproïque seront arrêtés. D'après le CRAT, les thymorégulateurs les mieux connus au cours de la grossesse sont^[6] :

- la lamotrigine (Lamictal®)
- la quétiapine (Xeroquel®)
- l'olanzapine (Zyprexa®)
- l'aripiprazole (Abilify®)
- la rispéridone (Risperdal®)

Toutefois, les résultats d'une étude^[43] publiés en avril 2017 par l'ANSM sur les malformations congénitales associées à l'exposition in utéro de thymorégulateurs (autres que l'acide valproïque) dans les troubles bipolaires suggèrent que les enfants nés de grossesses exposés à la quétiapine avait un risque significativement plus élevé de déformation des pieds. De même, les enfants exposés à la rispéridone ou à la lamotrigine avait un risque significativement plus élevé de communication intra auriculaires comparativement aux enfants de grossesses non exposés.

Ainsi, seulement pour l'aripiprazole et l'olanzapine, le risque de malformation majeure ne différait pas entre les enfants exposés et non exposés in utéro. Ces deux molécules seront donc sûrement dans les prochains mois les molécules de premier choix.

Si les molécules précédentes sont mal tolérées ou si l'équilibre psychotique de la mère n'est pas suffisant, l'utilisation des thymorégulateurs suivants pourra être envisagée en 2^{ème} intention^[6,45] :

- le lithium (Téralithe®) après l'organogénèse cardiaque (J50 post conception) en raison de l'augmentation de la fréquence des cardiopathies en cas d'exposition entre la 5^{ème} et la 9^{ème} SA.
- la carbamazépine (Tégréto®) en raison de la faible augmentation du risque de spina bifida associée à cette molécule^[6,45].

Si aucun traitement thymorégulateur alternatif n'est prescrit, le traitement par Dépakote® ou Dépamide® pourra être rétabli au plus tôt après l'accouchement en raison du risque de décompensation en post-partum.

5- Aspects réglementaires

Les effets tératogènes de l'acide valproïque sont décrits pour la première fois en 1980 avec la mise en évidence des anomalies de la fermeture du tube neural (spina bifida) chez les enfants exposés in utéro. Entre 1980 et 1990, les publications scientifiques se multiplient et décrivent de plus en plus précisément les malformations congénitales attribuables à l'acide valproïque^[40]. Les troubles comportementaux et cognitifs ne seront détectés qu'à partir des années 2000 et confirmés en 2013 par l'étude NEAD (*Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs*)^[44].

Malgré les nombreux signaux d'alerte, aussi bien scientifiques que médiatiques, l'explication des risques liés à une grossesse sous acide valproïque dans les notices françaises soumises à l'ANSM par le laboratoire n'intervient qu'en 2010. Avant, seule la mention « consulter rapidement votre médecin en cas de grossesse » était inscrite dans la notice sans qu'aucune information sur la nature du risque ne soit mentionnée^[40].

L'acide valproïque est aujourd'hui considéré comme le plus tératogène des anticonvulsivants et thymorégulateurs. Des mesures, bien que tardives, de minimisation du risque ont donc été instaurées en octobre 2014 lors de la réévaluation du rapport bénéfice risque des spécialités à base d'acide valproïque chez les patients de sexe féminin à la demande de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Ces mesures s'appliquent en France depuis le printemps 2015 pour éviter toute grossesse sous acide valproïque. Elles comprennent :

- une actualisation et une harmonisation des RCP et des notices des médicaments princeps et génériques
- une information accrue des prescripteurs avec la remise d'un guide de prescription
- une brochure explicative destinée aux patientes

- un encadrement plus strict des CPD pour les enfants et adolescents de sexe féminin et les femmes en âge de procréer:
 - ✓ la prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie selon l'indication
 - ✓ la prescription initiale nécessite la signature d'un accord de soins (annexes 6 et 7) par le médecin et la patiente (ou son représentant légal pour les mineures ou les majeures protégées) afin de confirmer que l'acide valproïque est la seule option thérapeutique compte tenu d'une intolérance ou d'une réponse insuffisante aux autres traitements. Cet accord est signé après information de la patiente sur :
 - les risques associés au traitement en cas de grossesse et la nécessité de consulter rapidement en cas de grossesse ou de désir de grossesse ;
 - la nécessité de prendre une contraception efficace pendant toute la durée du traitement. Depuis le 7 juillet 2017^[46] la prescription d'acide valproïque dans le trouble bipolaire est désormais contre indiquée en l'absence de contraception efficace chez les femmes en âge de procréer.
 - ✓ le renouvellement de la prescription peut être effectué par tout médecin dans la limite de 1 an. Au-delà une réévaluation du traitement par le spécialiste est exigée.
 - ✓ la délivrance par le pharmacien d'officine nécessite obligatoirement depuis juin 2015 pour les nouvelles patientes et janvier 2016 pour les patientes déjà traitées la présentation
 - de la prescription initiale du spécialiste datant de moins de 1 an,
 - de l'accord de soins co-signé remis par le médecin spécialiste.

Les patients de sexe masculin ne sont pas concernés par ces mesures, hormis la prescription initiale par un spécialiste, car aucun signal sur la transmission d'un risque tératogène au fœtus par le sperme n'a été rapporté d'après le directeur de l'ANSM. Il est toutefois mentionné dans le RCP que la prise d'acide valproïque ou ses dérivés peut diminuer la mobilité des spermatozoïdes et donc nuire à la fertilité des hommes. Ce trouble est réversible à l'arrêt du traitement d'après les cas rapportés^[23].

En outre, depuis le premier trimestre 2016, à la demande de l'ANSM aux industriels, l'étiquetage des médicaments à base de valproate est modifié et la mention suivante devra être apposée obligatoirement sur le conditionnement extérieur^[40] :



Figure 12: Mention apposée sur le conditionnement externe des spécialités à base d'acide valproïque

Cette mention a été modifiée et complétée depuis le 1^{er} mars 2017 par un pictogramme conçu en collaboration avec l'association APESAC (Aide aux Parents d'Enfants souffrants du Syndrome de l'Anti-Convulsivant) afin de rendre l'information encore plus explicite à l'utilisatrice :



Figure 13: Pictogramme visible sur le conditionnement externe des spécialités à base d'acide valproïque depuis le 1^{er} mars 2017

Nous reverrons ce pictogramme plus en détail dans la troisième partie car il sera prochainement généralisé à l'ensemble des médicaments mentionnant un risque tératogène dans le RCP.

6- Évaluation du respect de la réglementation et son évolution

Tout d'abord, l'étude menée par le centre de pharmacovigilance de Toulouse en 2008 révèle la méconnaissance des soignants sur le caractère tératogène de l'acide valproïque. En effet, 19% des 103 médecins généralistes interrogés et 33% des 104 pharmaciens interrogés ont répondu que l'acide valproïque n'était pas tératogène au cours du premier trimestre de grossesse^[47] alors que l'information est présente dans le RCP depuis 1986.

De plus, une étude de cohorte rétrospective sur l'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 a été menée par l'ANSM et la CNAMTS à partir des données du SNIIRAM (Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie) à la demande du Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Les résultats^[48] ont été présentés en août 2016 à l'APESAC et révèlent que 14 322 grossesses ont été exposées à l'acide valproïque entre 2007 et 2014 soit 1.9 grossesse exposée pour 1000 grossesses en France.

Concernant les femmes enceintes exposées, l'âge moyen était de 30.2 ans dans le cadre d'une prescription dans l'épilepsie et 32.4 ans dans les troubles bipolaires. Concernant le premier prescripteur ayant donné lieu à la délivrance d'acide valproïque pendant la grossesse, 67% étaient des médecins généralistes dans le cadre d'une prescription dans l'épilepsie et 38% dans les troubles bipolaires. Entre 2007 et 2014, une légère diminution de la part des prescriptions des médecins généralistes est observée dans les 2 indications : 67% à 61% pour l'épilepsie et 38% à 34% dans les troubles bipolaires. Ces chiffres encore élevés expliquent en partie la décision de l'ANSM de réserver la primo prescription à un médecin spécialiste.

Spécialité du prescripteur*	Epilepsie (n=8 204)	Troubles bipolaires (n=6 149)
Médecin hospitalier	1 595 (19,4%)	2 011 (32,7%)
Généraliste libéral	5 496 (67,0%)	2 342 (38,1%)
Psychiatre libéral	128 (1,6%)	1 701 (27,7%)
Neuropsychiatre libéral	29 (0,4%)	40 (0,7%)
Neurologue libéral	755 (9,2%)	11 (0,2%)
Autre spé. libérale	201 (2,5%)	44 (0,7%)

Tableau 11: Spécialités des prescripteurs d'acide valproïque des grossesses exposées selon l'indication

Parmi les 14 322 grossesses exposées à l'acide valproïque, 8 701 enfants sont nés mais une diminution marquée des accouchements (-48%) et plus modérée des interruptions de grossesse (-26%) est à noter entre 2007 et 2014.

	Total 2007-2014	Evolution 2007/2014
Accouchements	8 816	-48.4%
Naissances vivantes	8 701	
Mort-nés	115	
Interruptions de grossesse (IVG/IMG)	4 300	-25.9%
Autres (GEU,FCS...)	1 206	-53.4%
Total	14 322	-42.4%

Figure 15: Issues des grossesses exposées à l'acide valproïque et leurs évolutions entre 2007 et 2014

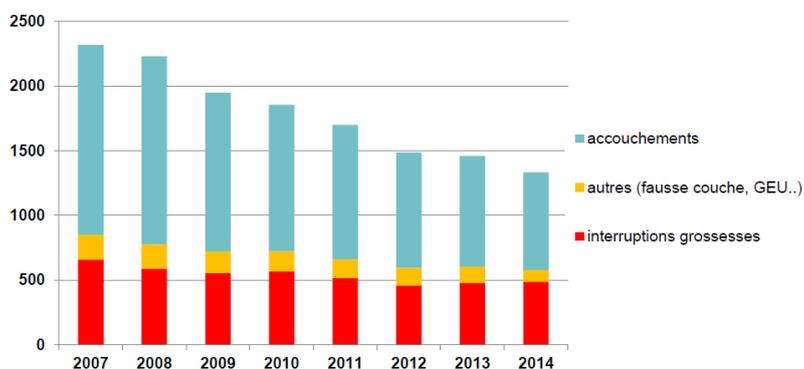


Figure 14 : Parts respectives des issues des grossesses exposées à l'acide valproïque entre 2007 et 2014

Sur les 8 701 enfants nés vivants exposés in utéro, 88% d'entre eux ont été exposés au cours du 1^{er} trimestre de grossesse. Le maintien de l'exposition au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre est fréquente dans l'épilepsie (67% de cas) et plus rare dans les troubles bipolaires (15% des cas).

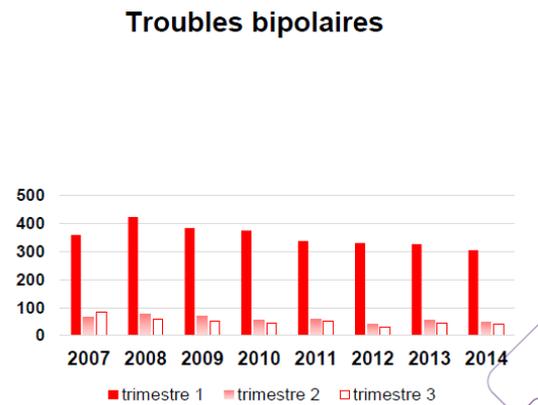
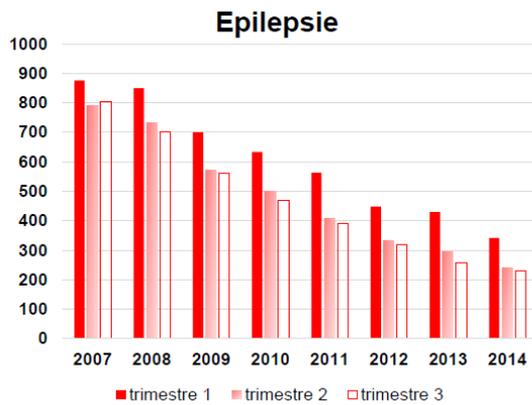


Figure 16 : Exposition à l'acide valproïque selon le trimestre de grossesse et selon l'indication entre 2007 et 2014

Cette étude montre cependant une diminution de 42.4% du nombre annuel de grossesses exposées entre 2007 (2 316) et 2014 (1 333). Cette tendance est liée au report des prescriptions vers la lamotrigine (1 340 à 2 116 grossesses annuelles) et le lévétiracétam (270 à 819) dans l'épilepsie et vers les neuroleptiques atypiques telles que l'aripiprazole (323 à 823) et la quétiapine (0 à 481) dans les troubles bipolaires.

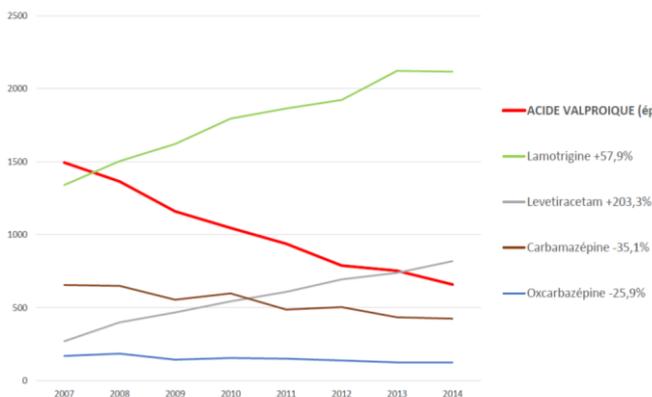


Figure 17: Nombre de grossesses exposées aux médicaments de l'épilepsie entre 2007 et 2014

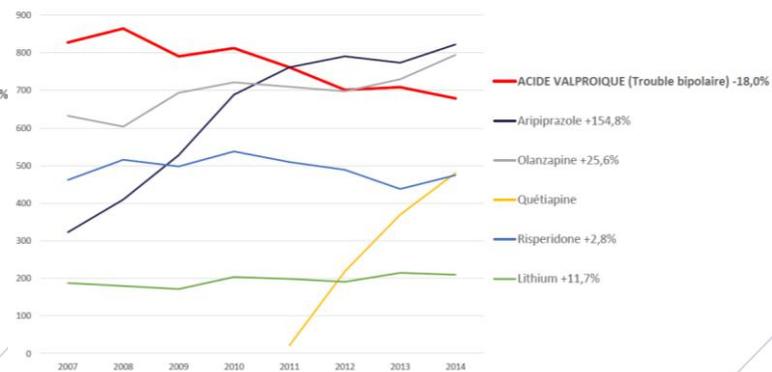


Figure 18: Nombre de grossesses exposées aux médicaments du trouble bipolaire entre 2007 et 2014

Le nombre de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque a diminué parallèlement avec un effectif passant de 122 382 en 2007 à 83 712 en 2015 soit une réduction de 32%. Cette baisse s'est accentuée suite aux nouvelles mesures mais 51 512 femmes ont quand même été exposées au 1^{er} trimestre 2016.

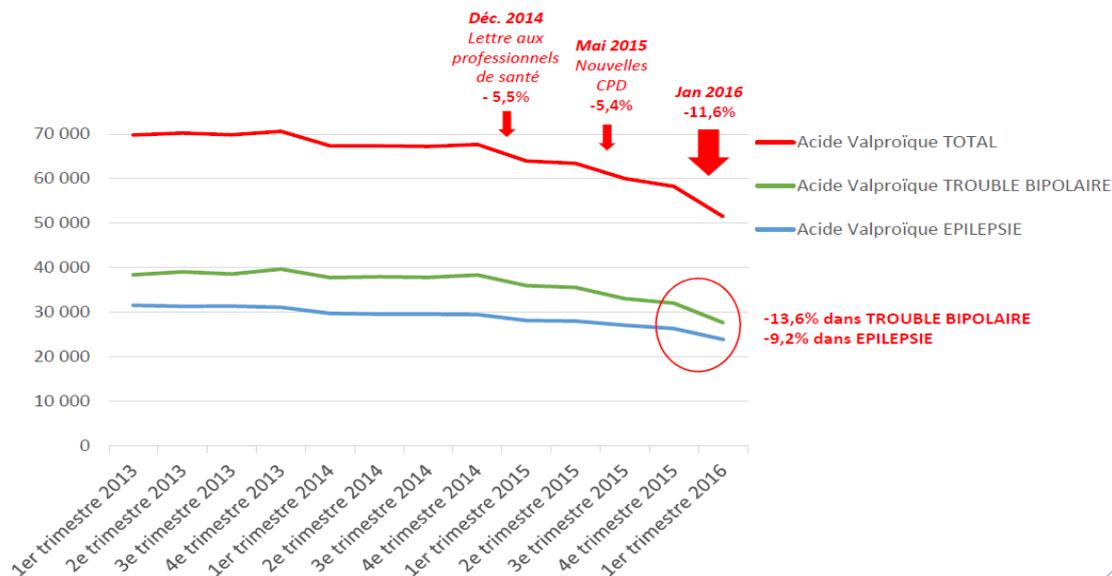


Figure 19 : Nombre trimestriel de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque entre 2013 et 2016

Ainsi, même si les résultats de cette étude montrent une baisse significative de la fréquence d'exposition parmi les femmes enceintes (-42%) et les femmes en âge de procréer (-32%), le nombre de prescription reste encore élevé.

Enfin, les résultats d'un sondage téléphonique mené par Vivavoice pour l'ANSM fin 2015 auprès de 202 pharmaciens indiquent que les mesures de minimisation du risque mises en place fin 2014 par les autorités sanitaires étaient mal connues^[40] :

- 94% des patientes n'avaient toujours pas signé d'accord de soins,
- 62% des patientes n'étaient toujours pas ou peu informées des nouvelles CPD,
- 55% des patientes n'avaient pas d'ordonnance d'un spécialiste et les trois quarts d'entre elles ne savaient pas qu'elles devaient en consulter un.

Le délai pour appliquer les nouvelles mesures étant court (6 mois) et l'insuffisance de spécialistes dans certains départements peuvent expliquer les mauvais résultats de ce sondage.

Les résultats de ces différentes études suggèrent de poursuivre le suivi du niveau d'exposition à l'acide valproïque pour mieux connaître l'impact des mesures et envisager leur renforcement éventuel. De nouvelles mesures sont d'ores et déjà annoncées pour 2017 par le Ministère de la Santé comme^[49] :

- La mise en place d'un système d'alerte dans les logiciels de prescription et de dispensation des médecins et des pharmaciens
- Une réévaluation de l'ensemble des traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires

- Un renforcement de la communication sur les risques liés à l'acide valproïque aux professionnels de santé et aux patientes avec la remise systématique d'une carte éducationnelle par le médecin spécialiste ou le médecin généraliste et le pharmacien si la patiente ne la possède pas déjà :

Valproate et grossesse - Eléments essentiels à retenir	Ce que vous devez faire
Nom: <input type="text"/> Date: <input type="text"/>	
<ul style="list-style-type: none"> • Le valproate est un médicament efficace, utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires. • Le valproate entraîne dans 10,7% des cas des malformations et dans 30 à 40% des cas des troubles neuro comportementaux tels que l'autisme, troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, chez l'enfant à naître. • Lorsque vous prenez du valproate, assurez-vous toujours d'avoir un moyen de contraception efficace pour ne pas être enceinte. 	<ul style="list-style-type: none"> • Si vous envisagez une grossesse, parlez-en à votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre), et n'arrêtez pas votre contraception de vous-même. • Consultez immédiatement votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être. • N'arrêtez jamais le valproate sans l'avis de votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) en raison du risque d'aggravation de votre état de santé.
<small>▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à sa sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observerez. Consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr pour les modalités de déclaration.</small>	Gardez cette carte avec vous pendant toute la durée du traitement pour toujours savoir quoi faire

Figure 20 : Carte éducationnelle destinée aux patientes sous acide valproïque et ses dérivés

C) Le mycophénolate

1- Présentation des spécialités disponibles à l'officine et de leur place dans la stratégie thérapeutique

Le mycophénolate mofétil est commercialisé en France depuis février 1996 par le laboratoire Roche sous le nom commercial de Cellcept® (annexe 8) en tant qu'immunosuppresseur dans les transplantations d'organes. En octobre 2003, le laboratoire Novartis commercialise le mycophénolate sous forme de sel de sodium en comprimés gastro-résistants sous le nom de Myfortic® (annexe 8) afin de limiter les effets indésirables digestifs (diarrhées notamment) du mycophénolate mofétil. ^[50]

En France, d'après l'agence de la biomédecine, le nombre de greffes d'organes a augmenté de 30% en 10 ans mais le nombre de personnes en attente de greffe a quant à lui doublé pendant cette même période. En 2015, presque 6 000 organes ont été greffés et 54 659 personnes étaient porteuses d'un greffon fonctionnel. Le rein reste de loin l'organe le plus greffé suivi du foie et du cœur^[51].

En post greffe, la mise en place d'un traitement immunosuppresseur à vie chez le receveur est indispensable pour prévenir une réaction immunitaire dirigée contre le greffon. Le choix de l'immunosuppresseur sera individualisé en fonction des caractéristiques du receveur, de la qualité du greffon et du risque de rejet.

La stratégie thérapeutique actuelle repose sur une bithérapie (inhibiteur de la calcineurine + agent anti prolifératif) ou trithérapie (inhibiteur calcineurine + agent anti prolifératif + corticoïdes). Le mycophénolate est indiqué, en association à la ciclosporine (inhibiteur de la calcineurine) et aux corticoïdes, dans la prévention des rejets aigus d'organe chez des patients ayant bénéficié d'une^[52,53] :

- allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique pour le Cellcept[®],
- allogreffe rénale pour le Myfortic[®].

Le mycophénolate prévient le rejet de greffe en inhibant la prolifération des lymphocytes B et T afin de les empêcher d'attaquer l'organe transplanté. En effet, la biotransformation du mycophénolate en acide mycophénolique entraîne le blocage d'une enzyme (l'inosine monophosphate déshydrogénase) impliquée dans la formation des bases puriques de l'ADN nécessaires à la multiplication des cellules et en particulier des lymphocytes. Ces cellules immunitaires sont donc moins nombreuses et moins efficaces^[54].

Le mycophénolate a pris une place prépondérante par rapport à un autre immunosuppresseur antiprolifératif : l'azathioprine (Imurel[®]). En effet, une étude britannique de mars 2009^[55], a souligné la supériorité du mycophénolate sur l'azathioprine en transplantation rénale avec une diminution du risque de rejet aigu. De plus, le mycophénolate permettrait de réduire les doses de ciclosporine qui est néphrotoxique. Ces affirmations sont toutefois contredites par l'avis^[54] de l'EMA de 2015 et par une étude^[50] publiée en 2011 montrant qu'il n'y aucune différence dans les taux de rejet aigu de greffe rénale à 6 mois entre le groupe ayant reçu le mycophénolate et le groupe ayant reçu l'azathioprine. L'avis de l'EMA souligne également la non infériorité de l'azathioprine en transplantation cardiaque et hépatique par rapport au mycophénolate. Malgré des résultats contradictoires, le mycophénolate reste l'agent anti prolifératif de première intention^[52,53].

En 2012, d'après les données fournies par le laboratoire Roche, 40 864 patients étaient sous Cellcept[®] contre 34 714 en 2008. En outre, les résultats d'une étude menée auprès de 800 pharmacies en octobre 2012 montrent que sur 300 prescriptions de Cellcept[®], 68% faisaient suite à une transplantation rénale, 21% à une transplantation hépatique et 11%, à une transplantation cardiaque ou autre indications^[53]. Concernant le Myfortic[®], les données GERS (Groupement pour l'Élaboration et la Réalisation de Statistiques) montrent que 13 335 boîtes de 180mg et 44 679 boîtes de 360mg ont été vendues entre mars 2015 et février 2016^[52]. Ces résultats concordent avec l'augmentation du nombre d'organes greffés ces dernières années. Les immunosuppresseurs prennent donc une place de plus en plus importante dans les thérapeutiques actuelles.

2- Toxicité préclinique et clinique

-Etudes animales-

L'administration de mycophénolate chez une femelle gestante, à des doses 50% plus faibles que celles observées chez les patients transplantés traités, est à l'origine de malformations chez le fœtus telles que :

- agnathie (absence de mandibule), anophtalmie (absence des yeux) et hydrocéphalie (accumulation excessive de liquide céphalo rachidien) chez le rat ;
- la non fermeture de la paroi thoracique, des anomalies rénales et des hernies ombilicales et diaphragmatiques chez le lapin.

Les études pré clinique confirment donc que le mycophénolate est tératogène chez l'animal. Une nouvelle analyse des tests initiaux montre que le mycophénolate est également mutagène, clastogène et carcinogène^[6].

-Malformations chez les enfants exposés-

Le mycophénolate est un tératogène majeur. Les principales anomalies décrites dans la littérature et les bases de données de pharmacovigilance chez les enfants exposés au 1^{er} trimestre de grossesse au mycophénolate sont ^[6,52,53]:

- des anomalies de l'oreille : absence d'oreille, fermeture du conduit auditif externe...
- des anomalies de la face : fentes labio narinaires et fentes palatines, micrognathies (hypoplasie de la mâchoire inférieure), une augmentation anormale de la distance inter orbitaire
- des anomalies de l'œil : colobomes (anomalie du développement du cristallin) et microphthalmies
- des anomalies tachéo-œsophagiennes : fermeture de l'œsophage
- des anomalies cardiaques : communications inter-ventriculaires et interauriculaires
- des anomalies rénales
- des anomalies du système nerveux : spina bifida
- des anomalies du développement des doigts : polydactylies (doigt supplémentaire) et syndactylie (fusion des doigts)

En cas d'exposition au mycophénolate au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, le risque de survenue des malformations congénitales est estimé entre 23 et 27% contre 4 à 5% chez des patientes traitées par d'autres immunosuppresseurs après une transplantation d'organe solide (pour rappel, le taux de malformations rapporté dans la population générale est de 2 à 3%)^[56]. Le risque d'avortement spontané est quant à lui estimé à environ 50% en cas d'exposition au 1^{er} trimestre contre 12 à 33% pour les autres immunosuppresseurs^[6].

3- Conduite à tenir en cas d'exposition

-Femmes traitées par mycophénolate-

En cas de suspicion ou de survenue d'une grossesse sous mycophénolate ou dans les 6 semaines suivant son arrêt, la patiente devra consulter immédiatement son médecin mais ne pas arrêter brutalement le traitement en raison du risque de crise aiguë de rejet. Un dépistage prénatal des malformations décrites sera envisagé. Une amniocentèse pourra également être préconisée en raison des effets clastogènes de la molécule. Si la grossesse est poursuivie, une réévaluation du traitement sera nécessaire dans les plus brefs délais^[6,56].

-Hommes traités par mycophénolate-

En cas de grossesse chez la partenaire d'un homme traité par mycophénolate ou dans les 3 mois suivant son arrêt, il convient de ne pas inquiéter le couple mais une surveillance échographique plus poussée est recommandée en raison du risque de passage de la molécule dans le sperme. L'amniocentèse sera discutée car il existe un risque théorique d'un effet sur le matériel génétique du spermatozoïde fécondant même si à ce jour aucun élément inquiétant n'a été retenu chez les enfants conçus par hommes traités par mycophénolate sur près de 300 grossesses^[6,56].

4- Alternatives thérapeutiques chez les patients en désir de conception et chez la femme enceinte

En prévision d'une grossesse, les patients sous mycophénolate (hommes ou femmes) devront consulter le spécialiste en charge du suivi de leur transplantation en amont de la conception. Ce dernier va s'assurer tout d'abord du bon fonctionnement du greffon et de la stabilité du traitement immunosuppresseur, obtenue environ un à deux ans après la transplantation. Il envisagera ensuite le relais du mycophénolate par une autre thérapeutique. Les recommandations actuelles préconisent de le remplacer par l'azathioprine (Imurel®) car même s'il est tératogène chez l'animal, les données cliniques n'ont retrouvé aucune malformation qui lui serait associée puisque d'après certains auteurs^[57,58] le fœtus n'a pas l'enzyme nécessaire à sa transformation en métabolite actif. Les corticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) pourront être maintenus en association avec l'azathioprine, avec souvent des ajustements posologiques pour maintenir les concentrations dans la fenêtre thérapeutique choisie. Ce relais devra être fait au minimum deux mois avant l'arrêt de la contraception pour les femmes et trois mois minimum pour les hommes afin de s'assurer de l'élimination complète du mycophénolate mais aussi de la bonne efficacité et de la bonne tolérance du nouveau traitement immunosuppresseur.

Chez la femme enceinte, tout sera mis en œuvre pour instaurer un autre immunosuppresseur rapidement. En pratique, l'azathioprine est prescrit en relais du mycophénolate. Si le médecin juge que le maintien du mycophénolate est indispensable pour l'équilibre de la mère, sa prescription pourra être de nouveau envisagée à la fin du 1^{er} trimestre. Dans ce cas, la mère et le nouveau-né devront bénéficier d'un suivi infectieux, hématologique et digestif très poussé en raison des nombreux effets indésirables associés à cette molécule^[57,59].

Classe de médicaments immunosuppresseurs	Molécules utilisées	Utilisation au cours de la grossesse
Corticoïdes	Prednisone	Possible
Inhibiteurs de la calcineurine	Ciclosporine	Possible
	Tacrolimus	Possible
Agents anti prolifératifs	Azathioprine	Possible
	Mycophénolate mofétil et sodique	Contre indiquée
Inhibiteurs mTOR	Sirolimus	Ne pas utiliser en raison du manque de données
	Everolimus	

Tableau 12 : La place des immunosuppresseurs au cours de la grossesse

5- Aspects réglementaires

Suite à la rédaction de plusieurs rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) par la pharmacovigilance, un programme de gestion des risques spécifiques à la grossesse a été demandé par les autorités sanitaires et soumis à l'ANSM. Le 25 novembre 2015, les titulaires de l'AMM du Cellcept® et du Myfortic® ont adressé une lettre aux professionnels de santé en accord avec l'EMA et l'ANSM afin de leur communiquer les nouvelles mesures de prévention de la grossesse. Ainsi, pour :

- les femmes enceintes, l'utilisation du mycophénolate est contre indiquée sauf si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est possible pour prévenir le rejet de greffe ;
- les femmes en âge de procréer, l'utilisation du mycophénolate est également contre indiquée sauf si elles utilisent simultanément deux méthodes de contraception efficaces avant le début du traitement, pendant le traitement et six semaines après son arrêt, ou sauf si elles optent pour l'abstinence. De plus, le traitement ne pourra être initié en l'absence d'au moins un et de préférence deux tests de grossesses (sensibilité minimum : 25 mUI/mL) urinaires ou sanguins négatifs afin d'éviter une exposition du fœtus au mycophénolate. Le premier test sera réalisé 8 à 10 jours avant le début du traitement et le deuxième juste avant la première prise du mycophénolate. En cas d'échec ou de mauvaise observance de la contraception, les tests de grossesse pourront être répétés au cours du traitement.
- les hommes sexuellement actifs, en raison du passage du mycophénolate dans le liquide séminal, l'utilisation du préservatif est recommandé pendant toute la durée du traitement et 3 mois (soit

un cycle de spermatogénèse) après son arrêt, y compris chez les patients ayant subi une vasectomie. Les partenaires féminines de ces patients doivent également utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant les trois mois suivant la dernière prise de mycophénolate par leur partenaire^[60].

Par précaution, le don du sang est à proscrire pendant toute la durée du traitement et jusqu'à six semaines après l'arrêt pour tous les patients traités par mycophénolate. Les hommes ne devront pas faire non plus de don de sperme pendant le traitement et jusqu'à trois mois après son arrêt.^[61]

Pour renforcer le message d'alerte sur la tératogénicité du mycophénolate, les titulaires de l'AMM ont mis à disposition des documents éducationnels en mars 2016^[62] :

- un guide pour les professionnels de santé rappelant les mesures à respecter pour prévenir ce risque et la nécessité de fournir une information complète aux patients,
- un guide à remettre à tous les patients par le prescripteur expliquant les risques associés à l'exposition au mycophénolate pendant la grossesse,
- un formulaire d'accord de soins et de contraception (annexe 9) co-signé par le médecin prescripteur et la patiente en âge de procréer à chaque prescription hospitalière semestrielle.

La délivrance du mycophénolate par le pharmacien d'officine est désormais conditionnée par la présentation de:

- la prescription initiale hospitalière (PIH) semestrielle datant de moins de 6 mois pour tous les patients (féminins et masculins) même en cas de renouvellement par un médecin de ville dans la période des 6 mois,
- la présentation du formulaire d'accord de soins et de contraception signé lors de la prescription hospitalière semestrielle pour les femmes en âge de procréer depuis le 30 septembre 2016. Un rappel est annoté sur le conditionnement externe :



Figure 21: Photo du conditionnement externe du Cellcept®

6- Évaluation du respect de la réglementation et son évolution

D'après une enquête en ligne réalisée entre novembre et décembre 2016 par l'association des patients greffés Renaloo, sur 99 patientes en âge de procréer traitées par mycophénolate suite à une greffe, 6% seulement se sont vues demander le formulaire d'accord de soins et de contraception par leur pharmacien lors de la délivrance du médicament. Par ailleurs, près d'un tiers des participantes n'étaient pas informées du risque tératogène associé à cette molécule. Les patientes se sont également montrées réticentes à l'obligation de la double contraception et 90% d'entre elles ont déclaré ne pas avoir l'intention de changer leur contraception. Les résultats de cette enquête suggèrent que les nouvelles CPD sont donc peu respectées en pratique^[63].

D) Le vismodegib

1- Présentation de la spécialité disponible à l'officine et de sa place dans la stratégie thérapeutique

Le vismodegib est commercialisé en France depuis octobre 2013 par le laboratoire Roche uniquement sous forme de gélules dosées à 150mg et sous le nom commercial Erivedge® dans le traitement des carcinomes basocellulaires. Depuis septembre 2015, la spécialité est disponible en officine de ville, en plus de l'hôpital^[64].

Le carcinome basocellulaire est le cancer cutané le plus fréquent, il représente près de 80% des cancers de la peau non-mélanomes. Il se développe à partir de la couche basale de l'épiderme et survient préférentiellement vers l'âge de 50 ans même si des sujets de plus en plus jeunes sont atteints. L'incidence de cette pathologie ne cesse d'augmenter à travers le monde, elle est estimée en France entre 70 et 80 nouveaux cas par tranche de 100 000 habitants soit environ 40 à 50 000 nouveaux cas par an. L'exposition aux rayonnements ultraviolets est le principal facteur de risque. Le risque est d'autant plus important si ces expositions ont été brutales et répétées au cours des vingt premières années de la vie et chez des personnes ayant un phénotype (peau, cheveux, yeux) clair. L'évolution est lente et locale^[65]. Le traitement de référence est l'exérèse chirurgicale (plus ou moins associé à la radiothérapie) mais dans des cas très exceptionnels il se développe des formes métastatiques (0.1% des cas) ou des formes avancées non opérables (1% des cas), justifiant un traitement par un agent anti tumoral tel que le vismodegib (population cible estimée entre 400 et 800 nouveaux patients/an) qui a obtenu une AMM conditionnelle dans le carcinome basocellulaire de l'adulte (plus de 18 ans) ^[66]:

- métastatique symptomatique
- ou localement avancé pour lequel la chirurgie et la radiothérapie ne sont pas appropriées.

Le vismodegib inhibe une voie de signalisation cellulaire anormalement active dans le carcinome basocellulaire : la voie Hedgehog. En effet, cette molécule en se liant à une protéine transmembranaire appelée SMO l'inhibe ce qui bloque la transcription des gènes cibles de Hedgehog impliqués dans la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire. Le principal intérêt thérapeutique du vismodegib est de réduire le volume tumoral afin de permettre au patient d'accéder à la chirurgie^[67].

Selon des essais non comparatifs (étude ERIVANCE et STEVIE), le vismodegib entraîne une disparition des lésions cancéreuses dans 30 à 60% des cas selon le stade du carcinome mais les effets indésirables sont fréquents et parfois graves : cancers secondaires, atteinte musculaire, fracture, évènement thromboembolique veineux, risque de mort subite... La molécule fait l'objet d'une surveillance supplémentaire car les données des études pilotes sont jugées insuffisantes en termes de nombre de sujets inclus, de durée de suivi et du faible niveau de preuve par l'absence de comparateur. Cette surveillance permettra d'identifier rapidement de nouvelles informations relatives à la sécurité du produit afin de s'assurer que la balance bénéfices risques reste favorable^[68].

2- Toxicité préclinique et clinique

Les études précliniques de tératogénicité chez des rattes en gestation ont montré que l'administration de vismodegib durant la phase d'organogenèse était très toxique pour le fœtus. En effet, la voie Hedgehog (inhibée par le vismodegib) est impliquée dans la régulation des premiers stades de développement cellulaire du fœtus. Ainsi, chez les fœtus des femelles ayant reçu une dose de 10mg/kg/jour, correspondant à 20% de l'exposition équivalente à l'état d'équilibre chez l'Homme, plusieurs malformations ont été recensées : anomalies cranio faciales, ouverture du périnée, absence ou fusion des doigts, retard de développement.... A des doses plus élevées (supérieures à 60 mg/kg/jour), 100% de mort fœtale a été observée^[67].

A ce jour, d'après le CRAT, aucune donnée d'exposition de femmes enceintes au vismodegib n'a été répertoriée. Cependant, la mise en place d'un PPG était essentielle compte tenu de la mise en évidence des propriétés tératogènes de la molécule au cours de l'expérimentation animale et du rôle majeur de la voie de signalisation Hedgehog dans l'embryogénèse.

3- Conduite à tenir en cas d'exposition

En cas de grossesse ou de suspicion de grossesse quelle qu'en soit la raison (échec contraception, retard de règles, saignements inhabituels...), le traitement devra être arrêté immédiatement et la patiente devra prévenir son médecin. En effet, la grossesse est formellement contre indiquée durant le traitement et dans les 2 ans qui suivent la dernière dose. Toute grossesse devra être planifiée avec le médecin pour minimiser le risque d'exposition.

Pour les patients de sexe masculin, en cas de grossesse ou de suspicion de grossesse chez leur partenaire sexuelle pendant le traitement ou dans les 2 mois suivant son arrêt, le médecin prescripteur devra être immédiatement contacté^[69].

4- Alternatives thérapeutiques

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse validée au vismodegib dans la prise en charge du carcinome basocellulaire métastatique. Cependant, pour les carcinomes basocellulaires localement avancés, une nouvelle spécialité appelée Odomzo[®] est commercialisée en France depuis août 2015 par le laboratoire Novartis mais elle présente le même risque tératogène que l'Erivedge[®] et n'est pas disponible en ville. De plus, la commission de transparence de la HAS estime que le vismodegib apporte un progrès thérapeutique mineur à la stratégie de prise en charge de ces cancers car les données d'efficacité sont limitées à une étude de phase II non comparative. Ce traitement n'est donc pas justifié chez une femme enceinte ou en prévision d'une grossesse car le risque pour le fœtus dépasse le bénéfice potentiel pour la patiente^[66].

5- Aspects réglementaires

Dès sa commercialisation, une information sur le risque tératogène associé au vismodegib a été communiquée aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens dispensateurs par le laboratoire Roche en accord avec l'EMA et l'ANSM. Un carnet patient (annexe 10) intitulé « Erivedge[®] - Programme de Prévention de la Grossesse : informations destinées aux patients traités par Erivedge[®] » doit être remis obligatoirement par le médecin prescripteur à tous ses patients. Ce carnet devra être présenté à chaque délivrance par le pharmacien d'officine^[64].

-Patients de sexe féminin-

Le vismodegib est contre indiqué au cours de la grossesse et de l'allaitement ainsi que chez les femmes en âge de procréer ne respectant pas le PPG mis en place^[69] :

- réalisation d'un test de grossesse (sensibilité minimum de 25 mUI/ml) par un professionnel de santé pour vérifier l'absence de grossesse dans les 7 jours précédant le début du traitement
- réalisation d'un test de grossesse tous les mois durant le traitement
- utilisation de deux formes de contraception recommandées par le laboratoire durant toute la durée du traitement et dans les 24 mois suivant son arrêt, sauf si la patiente s'engage à ne jamais avoir de rapports sexuels (abstinence totale) :

Formes recommandées de contraception

Les patients doivent utiliser 2 formes de contraception. Les patients doivent utiliser 1 forme de contraception pour chacune des colonnes ci-dessous.		
Méthodes mécaniques		Formes de contraception hautement efficaces
<ul style="list-style-type: none"> • Préservatif masculin avec spermicide <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diaphragme avec spermicide 	ET	<ul style="list-style-type: none"> • Injection hormonale retard OU • Dispositif intra-utérin (DIU) OU • Stérilisation tubaire OU • Vasectomie

Figure 22: Les formes recommandées de contraception chez les femmes en âge de procréer traitées par vismodegib

Les contraceptifs oraux ne sont pas recommandés car le vismodegib étant un substrat des cytochromes 3A4, 2C9 et de la P-gp, il pourrait donc induire un métabolisme plus rapide des contraceptifs oraux et par conséquent une efficacité contraceptive réduite^[67,70].

La délivrance par le pharmacien d'officine pour les femmes en âge de procréer nécessite de vérifier^[71]:

- la présentation d'une prescription hospitalière dont la date ne dépasse pas 7 jours,
- l'habilitation du prescripteur : spécialiste en oncologie ou médecin compétent en cancérologie, notamment les onco-dermatologues,
- la durée de prescription qui ne peut excéder 28 jours,
- la présentation du carnet patient avec l'accord de soins signé,
- la présentation du calendrier des tests de grossesse (annexe 11) dont les résultats sont négatifs ET la durée entre la date de réalisation du test de grossesse et la délivrance ne dépasse pas 7 jours (jour du test = jour 1).

Si toutes ces conditions sont respectées, le pharmacien peut délivrer et doit inscrire sur le carnet de la patiente la date de délivrance et le cachet de la pharmacie. La poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription hospitalière de 28 jours maximum et la réalisation d'un test de grossesse qui doit être négatif et dater de moins de 7 jours au moment de la délivrance^[64,71].

-Patients de sexe masculin-

Le vismodégib peut passer dans le sperme et par conséquent exposer les partenaires sexuelles des hommes traités. Les informations concernant l'effet tératogène attendu du vismodegib devront être données par le médecin prescripteur avant le début du traitement et le patient devra signer un accord de soins. Ainsi, pour éviter toute exposition potentielle au cours d'une grossesse, il est recommandé aux

hommes (y compris ceux ayant subi une vasectomie) d'utiliser toujours un préservatif, avec spermicide si possible, lors de rapport sexuel avec une femme enceinte ou en âge de procréer pendant toute la durée du traitement et dans les deux mois suivant la dernière dose. De plus, les hommes ne devront pas faire de don de sperme pendant le traitement et les deux mois suivant la dernière dose^[69].

La délivrance par le pharmacien d'officine du vismodégib pour les hommes et les patientes non en âge de procréer, nécessite :

- la présentation d'une prescription hospitalière datant de moins de 3 mois et dont la durée de prescription ne dépasse pas 1 an,
- la vérification de l'habilitation du prescripteur : spécialiste en oncologie ou médecin compétent en cancérologie, notamment les onco-dermatologues,
- la présentation du carnet patient avec l'accord de soins signé.

Si toutes ces conditions sont réunies, le pharmacien peut dispenser le traitement pour 28 jours. La poursuite du traitement ne nécessite pas de nouvelle prescription hospitalière si l'ordonnance initiale est à renouveler et date de moins de 1 an^[64,71]. Dans le cas où l'ordonnance n'est pas ou plus renouvelable, une nouvelle prescription hospitalière sera nécessaire, les médecins de ville ne sont pas autorisés à renouveler ce médicament.

6- Cas d'exposition au vismodegib pendant la grossesse malgré le PPG mis en place

Le suivi national de pharmacovigilance du vismodegib est assuré par le CRPV de Brest grâce aux cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance, aux données transmises par le laboratoire Roche et aux données issues de la littérature. En France, un premier cas d'exposition au vismodegib pendant la grossesse a été notifié lors du second rapport de suivi couvrant la période de janvier à décembre 2015. Il s'agit d'une femme exposée via son partenaire traité par vismodegib, une interruption volontaire de grossesse a été réalisée pour des raisons personnelles. Au niveau international, sur les deux périodes de suivi (d'octobre 2013 à décembre 2014 puis de janvier 2015 à décembre 2015), neuf cas de grossesses ont été notifiés. Concernant l'issue de ces grossesses, deux enfants sont nés sans malformations et une fausse couche est survenue deux mois après la conception. Les issues des six autres grossesses ne sont pas connues. Le comité technique de pharmacovigilance a conclu dans son rapport de février 2016 la poursuite du suivi national du vismodegib, d'autant plus que le médicament est disponible en officine depuis la dernière période de suivi^[72].

PARTIE 3 : LE PHARMACIEN D'OFFICINE ET LES MOLECULES TERATOGENES

A) Les sources d'informations disponibles

Le pharmacien d'officine doit connaître et utiliser les sources documentaires à sa disposition pour sécuriser la délivrance des molécules tératogènes en officine.

Tout d'abord, le RCP en accès libre sur le site de l'ANSM, est une source d'information de référence pour le pharmacien car il s'agit d'un texte officiel validé par les autorités sanitaires. En effet, il comprend une rubrique intitulée « Grossesse et allaitement » qui mentionne les risques éventuels pour l'enfant à naître suite à une exposition in utero en prenant en considération les données animales et cliniques disponibles. Toutefois, les informations données dans cette rubrique sont succinctes et peu informatives en termes d'évaluation du risque, il convient donc de les compléter avec d'autres sources plus expertes dans le domaine tels que le CRAT et les CRPV.

Le CRAT est une source qui existe depuis près de 40 ans et dont le financement est exclusivement public et indépendant de l'industrie pharmaceutique. Cette source permet de s'informer sur les risques d'une exposition au cours de la grossesse mais aussi de connaître au sein d'une classe thérapeutique la molécule la plus adaptée chez une femme enceinte ou en prévision d'une grossesse. Deux moyens d'informations sont proposés par le CRAT. D'une part, le site internet (www.lecrat.fr), rédigé pour les professionnels de santé mais en accès libre à tout public. Des fiches individuelles par principe actif sont disponibles, la recherche se fait soit par le nom de la spécialité ou la DCI soit par la classe pharmacologique. Chaque fiche contient une synthèse et une interprétation des données expérimentales et cliniques vis-à-vis du risque malformatif et des effets néonataux, les conduites à tenir en cas de découverte ou en prévision d'une grossesse, l'état des connaissances sur le médicament pendant l'allaitement et un lien bibliographique qui conduit à la littérature (nationale et internationale) sur laquelle s'appuie le CRAT pour ses analyses. D'autre part, il est possible de contacter directement par mail ou téléphone le CRAT situé à Paris (Hôpital Armand-Trousseau) pour toute demande d'informations et de conseils mais ce service est uniquement réservé aux médecins, pharmaciens et sages-femmes^[6].

Outre le CRAT, les CRPV peuvent apporter une aide au pharmacien car ils disposent d'une veille bibliographique, d'ouvrage de référence et ont accès à des bases de données spécifiques. Grâce à ces éléments, ils analysent le rapport bénéfice risque pour la mère et le futur nouveau-né en fonction de la pathologie et des alternatives thérapeutiques afin de donner une réponse personnalisée et de proposer une conduite à tenir : substituer, interrompre ou poursuivre le traitement. Pour un fonctionnement optimal des CRPV et pour développer davantage leur activité d'évaluation et de conseil, une collaboration à double sens est nécessaire. Il est donc important lorsqu'on sollicite un CRPV, de les tenir informés de

l'évolution de la grossesse pour enrichir les bases de données. Il est également indispensable que les grossesses exposées à des médicaments récents soient systématiquement signalées^[5,14].

Enfin, le site internet MEDDISPAR (www.meddispar.fr) pour les MEDicaments à DISpensation PARTiculière a été créé par l'ordre des pharmaciens afin de concentrer en un seul lieu toute l'information réglementaire relative à la prescription et à la dispensation en officine de certains médicaments. Le site est en accès libre et la recherche se fait soit par le code CIP soit par le nom de spécialité (ou la DCI) soit par la catégorie de médicaments. Les molécules tératogènes abordées dans la deuxième partie de cette thèse font partie de la catégorie des « médicaments à prescription restreinte » et de la sous-catégorie des « médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement »^[71]. Le pharmacien d'officine pourra ainsi accéder rapidement à l'information qu'il cherche concernant les modalités de prescription, de renouvellement et de délivrance de ces molécules.

Ainsi, le RCP, le CRAT, le CRPV et MEDDISPAR sont des sources incontournables pour un pharmacien d'officine lors de la délivrance de molécules tératogènes. Il existe bien entendu d'autres ouvrages et d'autres bases de données (en anglais et dont l'accès est payant) spécialisés dans la tératogénicité des médicaments pour approfondir sur le sujet, tels que : « Reprotox », « Teratogen Information System » et « Shepard's Catalog of Teratogenic Agents »^[73]. Dans tous les cas, il est primordial de consulter des sources qui collectent et mettent à jour régulièrement leurs données pour s'assurer de leur fiabilité.

B) Le rôle du pharmacien dans la prévention du risque tératogène

La période la plus à risque pour le fœtus en terme de malformation se situe entre la 3^{ème} et la 8^{ème} semaine après la conception (cf : première partie). Il s'agit donc d'une période où la patiente et le médecin prescripteur peuvent encore ignorer la grossesse. Par conséquent, le pharmacien d'officine doit toujours considérer une femme en âge de procréer comme susceptible d'être enceinte^[14]. Ainsi, outre le respect des dispositions réglementaires spécifiques à certaines molécules, il s'assurera lors de la délivrance d'une quelconque molécule tératogène que les risques associés à une grossesse sont bien compris et qu'une contraception efficace est mise en place. Le pharmacien ne doit pas oublier qu'il a un rôle important de conseil et d'accompagnement en matière de contraception. Il est un interlocuteur privilégié qui informera sur les différentes méthodes existantes et qui s'assurera de la bonne observance de la méthode choisie.

Le pharmacien donnera également des conseils visant à prévenir une exposition accidentelle aux molécules tératogènes en rappelant de :

- tenir hors de la portée et de la vue des enfants le médicament,
- ne jamais donner le médicament à une autre personne,
- ramener toutes les unités non utilisées ou endommagées au pharmacien car rien ne doit être jeté à la poubelle avec les ordures ménagères,

- ne pas faire de don du sang (et de sperme pour certaines molécules) pendant toute la durée du traitement et même parfois plusieurs mois après,
- ne jamais écraser les comprimés ni ouvrir les gélules ou capsules. En cas de contact direct avec le principe actif, il est nécessaire de se laver les mains soigneusement à l'eau et au savon.

Enfin, le pharmacien orientera toute patiente traitée par une molécule tératogène lui faisant part d'un désir de grossesse vers le médecin prescripteur pour réévaluer le traitement et envisager sa substitution par une molécule sans risque tératogène ou dans le cas échéant présentant le meilleur rapport bénéfices risques pour la mère et l'enfant.

C) La conduite à tenir du pharmacien d'officine en cas d'exposition

Au cours de son activité, le pharmacien d'officine peut être confronté à une exposition à un médicament tératogène chez une femme enceinte. Cette exposition résulte soit d'une méconnaissance de la grossesse soit d'une méconnaissance du danger car elle a été mal informée et/ou elle a sous-estimé le risque.

Tout d'abord, toute exposition devra être signalée au médecin prescripteur. Les dates de prise du médicament par rapport au terme de la grossesse devront être recherchées afin d'estimer avec précision l'impact de l'exposition sur l'embryogenèse. Le pharmacien pourra avec l'aide de l'historique de délivrance ou le dossier pharmaceutique mieux renseigner le prescripteur.

Ensuite il faudra se renseigner précisément sur les risques connus d'une exposition pendant la grossesse. Le pharmacien pourra se mettre en relation avec le médecin prescripteur pour lui fournir des informations et lui proposer éventuellement une alternative thérapeutique grâce aux sources vues précédemment. Il pourra aussi le mettre en contact le centre régional de pharmacovigilance.

Il sera également nécessaire de prendre en compte les conséquences d'un arrêt du médicament. En effet, même si dans la majorité des cas ils peuvent être arrêtés sans dommage, l'arrêt brutal de certains médicaments, comme les antiépileptiques ou les immunosuppresseurs, peut exposer la mère à des effets néfastes telle qu'une décompensation de la pathologie et mettent ainsi en danger l'enfant à naître. Le pharmacien devra donc rappeler à la patiente de ne jamais interrompre son traitement sans l'avis d'un médecin même en cas de découverte de grossesse. Le rapport bénéfices risques sera à réévaluer par le médecin pour la mère et l'enfant afin de conclure à la poursuite ou non du traitement.

Enfin, très peu de médicaments justifient de rechercher des malformations spécifiques par échographie morphologique et encore moins une interruption de grossesse. Le pharmacien d'officine devra donc rassurer la patiente sur ce point et l'orienter vers des médecins compétents pour la conseiller

au mieux. Toute décision sera prise au cas par cas afin d'éviter toute interruption de grossesse injustifiée^[5,74].

D) Nouvelle mesure pour améliorer la sécurité de la délivrance de ces molécules

Afin de réduire les risques associés à la prise de médicaments à base d'acide valproïque et de ses dérivés, les autorités sanitaires ont décidé de rendre obligatoire l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement externe des spécialités concernées depuis le 1^{er} mars 2017 (cf : partie II-3-C). Un décret (n° 2017-550) publié le 16 avril 2017^[75] au Journal Officiel (JO) étend cette mise en garde visuelle à l'ensemble des médicaments pour lesquels des effets tératogènes ou fœtotoxiques sont mentionnés dans le RCP du produit. L'arrêté du 11 mai 2017 publié au JO décrit trois modèles de pictogrammes ^[74] :

- Le premier modèle comprend un triangle rouge sur fond blanc contenant la silhouette d'une femme enceinte en noir accompagné de la mention « NOM DE LA SPÉCIALITÉ + GROSSESSE = DANGER » et du message « Ne pas utiliser chez (mentionner les personnes concernées) sauf en l'absence d'alternative thérapeutique ». Le choix d'utiliser le médicament revient au prescripteur en évaluant le rapport bénéfice risque.



- Le deuxième modèle comprend un cercle rouge sur fond blanc contenant la silhouette d'une femme enceinte en noir barrée d'un trait rouge et accompagné de la mention « NOM DE LA SPÉCIALITÉ + GROSSESSE = INTERDIT » et du message « Ne pas utiliser chez (mentionner les personnes concernées) ». Il sera apposé sur le conditionnement des médicaments qui sont formellement contre indiqués chez la femme en âge de procréer sans contraception et chez la femme enceinte.



- Le troisième modèle est réservé aux spécialités contenant de l'acide valproïque indiqué uniquement dans le traitement de l'épilepsie. Il comprend un triangle rouge sur fond blanc contenant la silhouette d'une femme enceinte en noir accompagné de la mention « NOM DE LA SPÉCIALITÉ + GROSSESSE = DANGER » et du message « Ne pas utiliser chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer sauf en cas d'échec des autres traitements ». Ce message est conforme à l'AMM de ces spécialités qui prévoit de les utiliser uniquement en derniers recours chez la femme enceinte et en âge de procréer.



Les pictogrammes accompagnés de leurs mentions vus ci-dessus doivent être lisibles (taille adaptée) et indélébiles. Les personnes concernées par le message seront mentionnées par le titulaire de l'AMM, conformément aux données du RCP, parmi les personnes suivantes :

- L'adolescente ou la femme en âge de procréer, et sans contraception efficace
- La femme enceinte
- La femme enceinte à compter du [X]^{ème} mois de grossesse (si la mise en garde ou la contre-indication concerne une période précise de la grossesse)

Les laboratoires qui commercialisent des médicaments concernés par ce décret disposent d'un délai de 6 mois (à partir de la date de publication du décret) pour mettre en conformité leur conditionnement (soit jusqu'au 17 octobre 2017) et de un mois pour les médicaments à base d'acide valproïque et ceux n'ayant pas encore d'AMM. Ils doivent transmettre au directeur de l'ANSM un exemplaire du conditionnement extérieur comportant le pictogramme d'avertissement. En cas de non-respect de ces dispositions, la mesure de suspension de l'AMM est applicable.

Le choix d'utiliser un pictogramme pour renforcer la communication auprès des professionnels de santé et des utilisatrices sur le risque tératogène rappelle celui apposé sur les boissons alcoolisées mis en place dans la lutte contre l'alcoolisation fœtale, responsable également d'effets tératogènes. Son objectif est avant tout de rendre lisible et explicite l'information à faire passer aux utilisatrices.

E) Élaboration d'un dépliant aide-mémoire destiné aux équipes officinales

Dans le cadre de cette thèse, un dépliant a été réalisé afin d'apporter une aide aux équipes officinales lors de la dispensation en officine des molécules tératogènes avec accord de soins. Ce dépliant comprend une face de présentation avec le pictogramme vu précédemment et un message d'avertissement sur son contenu pour les utilisateurs. Au verso de cette face se trouve les principales notions à connaître sur le risque tératogène, les conseils à donner aux patients lors de la délivrance de ces médicaments et les sources documentaires disponibles pour obtenir plus d'informations. Les autres faces mentionnent quant à elle pour chacune des molécules abordées dans cette thèse, les conditions de prescription, de renouvellement, de délivrance mais aussi la contraception et des conseils de délivrance.

L'intérêt de ce dépliant est de réunir en un seul document les informations essentielles à la délivrance de ces molécules pour sécuriser leur dispensation. Il a été conçu de manière à donner une information brève, concise et ordonnée afin de trouver rapidement l'information recherchée contrairement aux multiples documents téléchargeables sur le site de l'ANSM. De plus, le dépliant est un support pratique au comptoir de par son format. Sa diffusion et sa duplication sont également aisées.

Néanmoins, les informations données par ce dépliant reste succinctes et donc pas toujours suffisantes notamment en cas de question de la part du patient. Les équipes officinales devront donc aller chercher plus d'informations si besoin, d'où le rappel des sources à consulter. Une mise à jour régulière de son contenu sera également primordiale car la réglementation évolue très vite. Enfin, ce dépliant n'aborde que les molécules tératogènes avec accord de soins et de contraception, d'autres molécules sont tératogènes et imposent une grande vigilance des équipes officinales lors de leur dispensation d'où le message d'avertissement sur la face de présentation du dépliant.

AIDE MÉMOIRE À DESTINATION DES ÉQUIPES OFFICINALES LORS DE LA DISPENSATION DES MOLÉCULES TÉRATOGÈNES NÉCESSITANT LA PRÉSENTATION D'UN ACCORD DE SOINS



Attention : le misoprostol, les antimétabolites (dont le méthotrexate et le cyclophosphamide), les AVK, le lithium, le carbimazole et certains antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital et topiramate) ne seront pas abordés dans ce dépliant car malgré leur caractère tératogène leur délivrance en officine n'est pas subordonnée à la présentation d'un accord de soins. Les équipes officinales doivent toutefois rester particulièrement vigilantes à leur dispensation chez les femmes en âges de procréer.

Document réalisé par Célia Peltier dans le cadre d'un travail de thèse en vue du diplôme de Docteur en Pharmacie
- Mai 2017-



Le risque tératogène

-Une molécule est qualifiée de tératogène si elle est susceptible d'induire des malformations chez le nouveau-né.

-2 à 3% des enfants naissent avec une malformation majeure, la cause médicamenteuse représente moins de 5% des cas.

- Les molécules les plus hautement tératogènes provoquent des malformations dans 20 à 30% des cas.

-les 2 premiers mois de la grossesse (embryogénèse) est la période la plus à risque d'effets tératogènes. Il faut toujours tenir compte de la durée d'élimination de la molécule.

- Très peu de molécules tératogènes justifient de rechercher des malformations et encore moins une interruption de grossesse. Toute décision sera prise au cas par cas.



Conseils du pharmacien lors de la délivrance d'une molécule tératogène pour limiter le risque d'exposition

-Prendre une contraception efficace et vérifier la bonne compréhension des risques associés à une grossesse.

- Ne pas écraser les comprimés ou ouvrir les gélules/capsules.

- Ne jamais donner le traitement à une autre personne.

- En fin de traitement, ne rien jeter à la poubelle, ramener en officine le reste de médicament non utilisé.

-Ne pas faire de don de sang (et de sperme pour certaines molécules) pendant toute la durée du traitement et même parfois plusieurs mois après.

-Signaler immédiatement toute grossesse ou suspicion de grossesse au médecin prescripteur mais ne jamais arrêter brutalement le traitement sans avis médical.



Sources à consulter

-Le CRAT : <https://lecrat.fr/>

-Le Centre Régional de Pharmacovigilance

-Le RCP du médicament

-Meddispar : <http://www.meddispar.fr/>

Dérivés de la vitamine A			
Molécule	Isotrétinoïne	Acitrétine	Alitrétinoïne
Spécialité(s)	Acnetrait Gé® Contraigné Gé® Curacné Gé® Procuta Gé®	Soriatane®	Toctino®
Indication(s) (AMM)	Acné sévère ou résistante	Trouble sévère de la kératinisation (Lichen plan, psoriasis)	Eczéma chronique sévère et/ou résistant des mains
Prescription initiale	Dermatologue quel que soit le sexe du patient		
Renouvellement	Par tout médecin limité à 1 mois		
	Par tout médecin limité à 1 an		Par tout médecin limité à 6 mois
Contraception efficace*	1 mois avant Pendant 1 mois après	1 mois avant Pendant 3 ans après	1 mois avant Pendant 1 mois après
Conditions de délivrance	- Présentation accord de soins et de contraception signé lors de la 1 ^{ère} délivrance - Présentation de la prescription initiale du dermatologue - Prescription datant de moins de 7 jours - Test de grossesse plasmatique négatif dans les 3 jours précédant la prescription - Présentation carnet patiente : noter nom de la spécialité délivrée, date délivrance, tampon - Présentation de la prescription initiale du dermatologue - Délai de présentation de l'ordonnance : 3 mois		
Conseils de délivrance	-Proscrire le don du sang pendant le traitement et 1 mois après l'arrêt (2 ans pour l'acitrétine) - Éviter l'exposition solaire (ou indice 50+) - Lutte contre la sécheresse cutanée -Éviter épilation à la cire, exfoliants, laser -Signaler tout trouble de l'humeur -Prise de sang pour suivi lipidique et hépatique -Ne pas consommer d'alcool avec le Soriatane®		

*au moins 1 contraception efficace, de préférence 2 dont une méthode

Légende
 Hommes, Femmes dans l'impossibilité de procréer
 Femmes en âge de procréer

Molécule	Acide valproïque	Divalproate de sodium	Valpromide
Spécialité(s)	Dépakine® Dépakine Chrono® LP Micropakine®	Dépakote®	Dépamide®
Indication (AMM)	Épilepsie partielle ou généralisée de l'adulte ou de l'enfant	Trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium	
Prescription initiale	Neurologue, psychiatre ou pédiatre quel que soit le sexe du patient		
Renouvellement	Par tout médecin dans la limite de 1 an quel que soit le sexe du patient		
Contraception efficace*	Pendant toute la durée du traitement		
Conditions de délivrance	-Présentation de la prescription initiale du spécialiste - Présentation de l'accord de soins signé /!\ y compris pour les enfants et adolescents de sexe féminin. Signature par leur représentant légal		
Conseils de délivrance	- Signaler la prise de ce médicament avant toute intervention chirurgicale - Prise de sang pour suivi hépatique au moins les 6 premiers mois - Risque de somnolence - Signaler tout trouble de l'humeur - Déconseiller la consommation d'alcool		

* 1 méthode de contraception efficace

La prescription d'acide valproïque chez les filles, adolescentes et femmes en âge de procréer est possible uniquement s'il s'agit de la seule option thérapeutique (inefficacité ou intolérance des autres traitements). En cas de grossesse, si le traitement devait absolument être maintenu pour l'équilibre de la mère, il est recommandé d'utiliser la dose minimale efficace. Une surveillance prénatale spécialisée (pour détecter d'éventuelles malformations) et un suivi à long terme de l'enfant devront être mis en place

Molécule	Mycophénolate mofétil	Mycophénolate sodique
Spécialité(s)	Cellcept®	Myfortic®
Indications (AMM)	Allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique en association avec la ciclosporine et les corticoïdes	Allogreffe rénale en association avec la ciclosporine et les corticoïdes
Prescription initiale	Hospitalière semestrielle quel que soit le sexe du patient	
Renouvellement	Par tout médecin dans la limite de 6 mois quel que soit le sexe du patient	
Contraception efficace*	1 mois avant Pendant 6 semaines après Préservatif recommandé pendant la durée du traitement et 3 mois après son arrêt	
Conditions de délivrance	-Présentation prescription initiale hospitalière datant de moins de 6 mois -Présentation accord de soins signé - Présentation prescription initiale hospitalière datant de moins de 6 mois	
Conseils de délivrance	- Proscrire le don du sang pendant le traitement et 6 semaines après -Proscrire le don de sperme pendant le traitement et 3 mois après -Éviter l'exposition solaire (ou indice 50+) -Surveillance régulière de la Numération Formule Sanguine => consulter un médecin en cas de fièvre ou de saignement inexpliqué	

*au moins deux méthodes de contraception efficaces pour les femmes en âge de procréer

Molécule	Vismodegib
Spécialité	Erivedge®
Indications (AMM)	carcinome basocellulaire de l'adulte (de plus de 18 ans) métastatique ou localement avancé pour lequel la chirurgie et la radiothérapie ne sont pas appropriées
Prescription initiale ET renouvellement	Hospitalière par un spécialiste en oncologie ou médecin compétent en cancérologie dans la limite de 1 mois Hospitalière par un spécialiste en oncologie ou médecin compétent en cancérologie dans la limite de 1 an
Contraception efficace*	Pendant et 2 ans après l'arrêt du traitement Pendant et 2 mois après l'arrêt du traitement
Conditions de délivrance	-Ordonnance hospitalière datant de moins de 7 jours -Présentation de l'accord de soins signé - Présentation du carnet patient ✓ test de grossesse négatif datant de moins de 7 jours au moment de la délivrance ✓ Noter la date de délivrance + tampon de l'officine -Délai de présentation de l'ordonnance hospitalière : 3 mois -Présentation du carnet patient avec l'accord de soins signé
Conseils de délivrance	- Proscrire le don du sang pendant le traitement et jusqu'à 2 ans après l'arrêt - Proscrire le don de sperme pendant le traitement et jusqu'à 2 mois après - Éviter l'exposition solaire (ou indice 50+) - Éviter les soins agressifs capillaires (permanente, teinture) pour limiter la perte de cheveux

*au moins deux méthodes de contraception dont 1 méthode barrière et une méthode hautement efficace (injection hormonale, DIU, vasectomie ou stérilisation tubaire) car le vismodegib serait inducteur des enzymes qui métabolisent les contraceptifs

PARTIE 4 : ENQUETE SUR LE TERRAIN DES CONNAISSANCES ET DES PRATIQUES SUR LA DISPENSATION DES MOLECULES TERATOGENES A L'OFFICINE

A) Contexte

Afin de confronter les aspects théoriques abordés précédemment à la pratique, une enquête menée auprès des équipes officinales a été réalisée dans le cadre de cette thèse. L'objectif de cette enquête est de mieux connaître les connaissances mais aussi les pratiques des équipes officinales sur la délivrance des molécules tératogènes nécessitant la présentation d'un accord de soins et de contraception. Les pharmacies ont reçu en échange de leur participation le dépliant réalisé et vu précédemment. Toutes les réponses aux questions posées dans le questionnaire étaient disponibles dans le dépliant.

B) Matériels et méthodes

L'enquête a été menée grâce à l'élaboration d'un questionnaire anonyme destiné aux personnes autorisées à délivrer des médicaments en officine à savoir : les pharmaciens ainsi que les préparateurs et les étudiants (inscrits en 3^{ème} année de pharmacie) sous la responsabilité d'un pharmacien. Ce questionnaire se présente sous la forme d'un recto verso (annexe 11) et a été construit en 3 parties :

- la première partie comprend 5 questions à choix unique ou multiples sur le risque tératogène : définition, période de la grossesse à risque, incidence des effets tératogènes en cas d'exposition, principale cause des malformations et une liste de médicaments tératogènes et fœtotoxiques pour apprécier le niveau de confusion entre ces 2 notions ;
- la deuxième partie comprend des affirmations vraies ou fausses sur les modalités de prescription, de renouvellement et de délivrance des molécules vues précédemment hors le vismodegib (Erivedge®) qui est très peu délivré et donc peu connu des équipes officinales ;
- la troisième partie comprend des questions à réponses ouvertes courtes sur les sources documentaires consultées pour la délivrance de ces molécules, la présence d'une alerte dans le logiciel officinal, le respect de la réglementation en vigueur et les freins éventuels à son application ainsi que les pistes d'amélioration.

Il est rappelé aux participants dès le début du questionnaire que l'objectif n'est pas d'aller chercher les réponses mais de répondre avec leurs propres connaissances. Une case « je ne sais pas » est prévue pour chacune des questions posées faisant appel directement à leurs connaissances afin de limiter les réponses au hasard.

Le questionnaire a été diffusé du 1^{er} juin au 30 juin 2017 dans des officines situées en Rhône-Alpes par moi-même et grâce à l'aide d'étudiants de 6^{ème} année de pharmacie de la faculté de Grenoble. Les données collectées ont ensuite été traitées avec le logiciel Microsoft Excel.

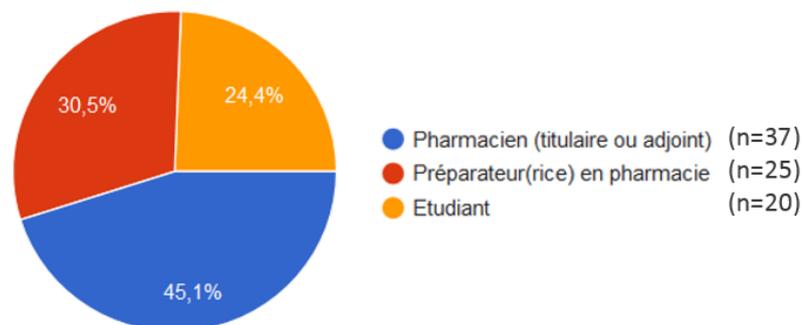
C) Présentation des résultats

La distribution du questionnaire s'est bien déroulée, 82 personnes au total ont répondu, représentant 37 pharmacies. Seule 3 pharmacies ont refusé de participer, deux par manque de temps et une autre qui ne se sentait pas concernée car elle n'est jamais confrontée à ces cas au comptoir. La démarche de remettre un dépliant informatif en échange a encouragé les personnes sollicitées à participer même s'il a fallu relancer certaines pharmacies qui ne prenaient pas le temps d'y répondre. Lors de la récupération du questionnaire, certains pharmaciens m'ont fait part de la difficulté des questions posées mais que ces dernières permettaient de faire de bonnes révisions. Ils ont également très apprécié le dépliant remis.

-Caractéristiques des répondants au questionnaire-

La qualification des personnes ayant répondu aux questionnaires est visible sur le graphique ci-dessous :

Quelle est votre profession ? (N=82)



Ce graphique montre que la proportion de pharmaciens est majoritaire d'autant plus si on prend en compte les étudiants en pharmacie de 6^{ème} année de la faculté de Grenoble qui ont participé car ils seront diplômés dans le mois suivant cette enquête. Les pharmaciens et les « futurs » pharmaciens représentent donc plus des deux-tiers des participants à l'enquête.

Concernant l'année d'obtention du diplôme des participants (hors étudiants), 48.4% l'avait obtenu il y a moins de 10 ans, 34.4% entre 10 et 20 ans et 17.2% l'avait obtenu depuis plus de 20 ans comme le montre le graphique suivant :

Depuis quand avez-vous obtenu votre diplôme ? (N=62)



Presque la moitié des participants a obtenu son diplôme il y a moins de 10 ans, ils ont donc probablement été davantage sensibilisés aux effets tératogènes des médicaments pendant leur formation.

Enfin, le questionnaire a été diffusé en région Rhône-Alpes, voici dans le tableau ci-dessous la provenance de l'ensemble des questionnaires :

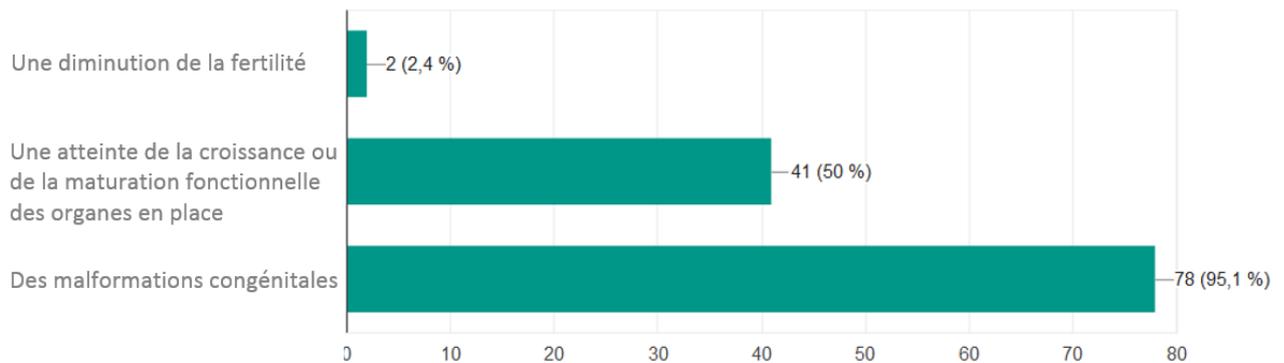
Code postal	Ville	Nombre de questionnaire
07130	Soyons	4
07300	Tournons sur Rhône	4
26000	Valence	1
26100	Romans sur Isère	1
38000	Grenoble	34
38130	Echirolles	3
38140	Rives	4
38160	Saint Marcellin	2
38170	Seyssinet Pariset	1
38240	Meylan	1
38260	La côte St André	1
38470	Vinay	2
38500	Voiron	7
38950	St Martin le Vinoux	1
69003	Lyon 3 ^{ème}	2
73130	La Chambre	1
74100	Ambilly	1
74140	Dourvaine	2
74170	St Gervais les bains	7
74560	Mornetier Mornex	1
74600	Seynod	2

Ce tableau montre que le questionnaire a pu être diffusé dans des milieux à la fois urbains, périurbains et ruraux. La ville de Grenoble est toutefois majoritaire car la diffusion du questionnaire était plus aisée étant donnée la concentration des pharmacies en centre-ville. De plus, les médecins spécialistes qui prescrivent ces molécules sont plus nombreux en ville que dans les milieux péri urbains et ruraux donc les équipes officinales sont davantage confrontées à leur délivrance dans leur pratique.

-Évaluation des connaissances des équipes officinales sur le risque tératogène-

La première question portait sur la définition du terme « tératogène », voici sous forme de graphique les réponses des participants (plusieurs réponses étaient possibles) :

Une molécule est qualifiée de tératogène si elle entraîne : (N=82)



Presque la totalité des participants a répondu juste et associe le terme « tératogène » aux « malformations congénitales ». Mais, la moitié d’entre eux pensent également qu’une molécule tératogène peut provoquer une atteinte de la croissance ou de la maturation fonctionnelle des organes en place alors qu’il s’agit de la définition du risque fœtotoxique. La différence entre le potentiel tératogène ou fœtotoxique d’une molécule ne semble donc pas acquise pour la moitié des participants.

La deuxième question concernait la période de la grossesse où le risque tératogène est le plus important. Les réponses des participants sont visibles sur le graphique ci-dessous :

Quelle est la période de la grossesse où le risque tératogène est important ? (N=82)



La réponse juste, à savoir le 1^{er} trimestre, est citée par la moitié des participants. Cependant, plus d’un tiers pense que tous les trimestres de la grossesse sont à risque alors que la phase d’organogénèse se déroule entre la 3^{ème} et la 8^{ème} post conception. Cette question faisait appel à des notions d’embryologie que la moitié des participants ne semblent pas connaître.

La troisième question interrogeait les participants sur la probabilité d'observer des malformations chez le nouveau-né d'une mère exposée à une molécule tératogène pendant sa grossesse. Les réponses à cette question sont assez hétérogènes comme le montre le graphique suivant :

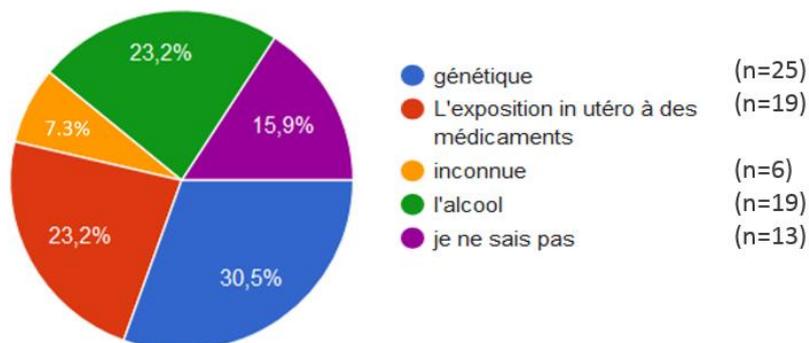
Si une femme enceinte est exposée à une molécule tératogène, dans combien de cas les effets tératogènes seront observés ? (N=82)



Nous avons vu dans la première partie que même les molécules les plus hautement tératogènes entraînent une malformation chez seulement 25 à 30% des enfants exposés. La bonne réponse était donc « environ 25% des cas » et elle a été citée par moins d'un tiers des participants à l'enquête. Il faut également souligner que 20% ont répondu « je ne sais pas » à cette question.

La quatrième question interrogeait les participants sur la principale cause des malformations congénitales observées chez les nouveaux nés. Le graphique ci-dessous, représentant les réponses des participants, se montre très hétérogène :

Quelle est la principale cause des malformations chez les nouveau-nés ? (N=82)



La cause « génétique » arrive en première position et la cause « inconnue » arrive en dernière position alors que nous avons vu dans la première partie de cette thèse (cf : tableau 2) que l'étiologie principale des malformations congénitales est inconnue dans 65% des cas. Ces résultats reflètent des idées reçues par la population générale à savoir d'une part, que s'il n'y pas de cause identifiable c'est forcément génétique. D'autre part, ces résultats soulignent l'idée fortement ancrée que l'exposition in utéro à des médicaments représente une cause importante des malformations observées chez les nouveau-nés, alors qu'en réalité l'étiologie médicamenteuse est retrouvée dans moins de 5% des cas.

Enfin la dernière question comprenait une liste de médicaments tératogènes et fœtotoxiques. Il était demandé aux participants de cocher uniquement les molécules tératogènes. Voici leurs réponses :

Parmi les médicaments cités ci-dessous lesquels sont tératogènes ? (N=82)



Toutes les réponses étaient justes sauf les AINS qui présentent un risque fœtotoxique et non tératogène. Ils sont par conséquent contre indiqués chez la femme enceinte à partir du 6^{ème} mois de grossesse. Plus de 50% des participants ont pourtant associé les AINS à un risque tératogène ce qui confirme la confusion entre ces deux notions de risque comme nous l'avons constaté à la première question. Il faut également noter que seulement un peu plus de la moitié des personnes interrogées ont cité le misoprostol alors qu'il s'agit d'une molécule classée hautement tératogène par le CRAT.

-Évaluation des connaissances des équipes officinales sur les molécules tératogènes à dispensation réglementée-

ISOTRETINOÏNE

Concernant la délivrance en officine de l'isotrétinoïne (Acnétrait®, Procuta®...) dans l'acné sévère, neuf affirmations étaient proposées et une question pour orienter le participant à faire le lien avec les autres dérivés de vitamine A. Les résultats sont répertoriés dans le tableau suivant :

Affirmations et question posées	Réponse attendue	Justification	Réponse des participants (N=82)		
			VRAI	FAUX	Je ne sais pas
La prescription initiale doit être faite par un dermatologue quel que soit le sexe du patient	VRAI	-	85.4% (n=70)	13.4% (n=11)	1.2% (n=1)
La durée maximale de prescription est limitée à 1 mois quel que soit le sexe du patient	FAUX	Uniquement pour les femmes en âge de procréer	24.4% (n=20)	73.2% (n=60)	2.4% (n=2)
Le renouvellement peut être fait par un médecin généraliste uniquement pour les hommes	FAUX	Il peut également être fait pour les femmes	22% (n=18)	65.9% (n=54)	12.2% (n=10)

Le délai de présentation de l'ordonnance est de 7 jours quel que soit le sexe du patient	FAUX	Ce délai s'applique uniquement chez les femmes en âge de procréer	23.2% (n=19)	69.5% (n=57)	7.3% (n=6)
Les femmes en âge de procréer doivent commencer à prendre une contraception dès le début du traitement	FAUX	La contraception devra être débutée 1 mois avant	74.4% (n=61)	24.4% (n=20)	1.2% (n=1)
Un test de grossesse négatif dans les 3 jours précèdent la prescription doit être présenté au pharmacien tous les mois lors de la délivrance pour les femmes en âge de procréer	VRAI	-	90.2% (n=74)	7.3% (n=6)	2.4% (n=2)
Le test de grossesse demandé peut être un test urinaire	FAUX	Il faut un test sanguin	12.2% (n=10)	82.9% (n=68)	4.9% (n=4)
Les femmes en âge de procréer doivent présenter leur carnet patient avec l'accord de soins et de contraception signé à chaque délivrance à leur pharmacien qui le remplit	VRAI	-	100% (n=82)	-	-
Connaissez-vous d'autres molécules ou spécialités soumises à la même réglementation ?	Soriatane® Toctino®		Seule 3 personnes ont citées le Soriatane® (1 étudiant et 2 pharmaciens). En revanche, personne n'a cité le Toctino®.		

Ces résultats montrent que globalement les CPD relatives à l'isotrétinoïne sont connues des participants à l'enquête avec plus de 70% de bonnes réponses pour six affirmations sur huit. Les résultats montrent cependant des incertitudes sur les modalités de renouvellement de l'isotrétinoïne car au total un tiers des participants ont répondu « vrai » ou « je ne sais pas » concernant l'affirmation « le renouvellement peut être fait par le médecin généraliste uniquement pour les hommes » alors qu'il peut être fait par tout médecin quel que soit le sexe du patient dans la limite de 1 an.

Il faut également noter la méconnaissance des participants à l'enquête sur le début de la contraception chez les femmes en âge de procréer. En effet, il est nécessaire qu'une méthode de contraception efficace soit instaurée au moins 1 mois avant le début du traitement et seulement 25% ont répondu juste. L'affirmation était peut être mal formulée et a induit en erreur les participants. La reformulation suivante : « les femmes en âges de procréer devront commencer leur contraception dès la première prise du médicament » aurait peut-être été plus claire.

Enfin, seulement trois personnes ont cité le Soriatane® à la dernière question et aucune personne n'a cité le Toctino®. Ces médicaments sont moins délivrés en pratique que l'isotrétinoïne (surtout le Toctino®) ce qui peut expliquer ce faible nombre de réponses.

ACIDE VALPROÏQUE

Concernant la délivrance en officine de l'acide valproïque (Dépakine®) dans l'épilepsie et de ses dérivés (Dépamide®, Dépakote®) dans les troubles bipolaires, cinq affirmations étaient proposées. Les résultats sont répertoriés dans le tableau suivant :

Affirmations	Réponse attendue	Justification	Réponse des participants (N=82)		
			VRAI	FAUX	Je ne sais pas
La prescription initiale est réservée à un médecin spécialiste quel que soit le sexe du patient	VRAI	-	78% (n=64)	19.5% (n=16)	2.4% (n=2)
La durée maximale de prescription est limitée à 1 mois pour les femmes en âge de procréer	FAUX	Elle est de 1 an quel que soit le sexe du patient	29.3% (n=24)	63.4% (n=52)	7.3% (n=6)
Le renouvellement peut être fait par un médecin généraliste quel que soit le sexe du patient	VRAI	-	75.6% (n=62)	20.7% (n=17)	3.7% (n=3)
La délivrance par le pharmacien pour les femmes en âge de procréer nécessite la présentation de l'ordonnance initiale et de l'accord de soins et de contraception signé	VRAI	-	76.8% (n=63)	17.1% (n=14)	6.1% (n=5)
Lors de la délivrance, les femmes en âge de procréer devront présenter à leur pharmacien un test de grossesse négatif mensuel	FAUX	Aucun test de grossesse n'est à présenter au pharmacien	18.3% (n=15)	67.1% (n=55)	14.6% (n=12)

Il faut tout d'abord souligner qu'il y a plus de 75% de bonnes réponses pour trois affirmations sur cinq ce qui suggère une bonne connaissance en général des modalités de prescription et délivrances relatives à ces molécules. Toutefois, les résultats sont un peu plus hétérogènes pour 2 affirmations. D'une part, sur la durée maximale de prescription chez les femmes en âge de procréer, presque 30% n'ont pas donné la bonne réponse et 7% ne connaissaient pas la réponse. Ainsi, plus d'un tiers des participants à l'enquête ne savait pas que la durée maximale de prescription chez les femmes en âge de procréer traitées par acide valproïque ou ses dérivés était de 1 an et donc qu'il n'y avait aucune restriction particulière. D'autre part, concernant la dernière affirmation, un tiers des participants ne savait pas qu'il n'était pas nécessaire pour les femmes en âge de procréer de présenter un test de grossesse négatif tous les mois pour la délivrance du médicament.

MYCOPHENOLATE

Concernant la délivrance en officine du mycophénolate (Cellcept® et Myfortic®) dans la prévention des rejets de greffe, six affirmations étaient proposées. Les résultats sont répertoriés dans le tableau suivant :

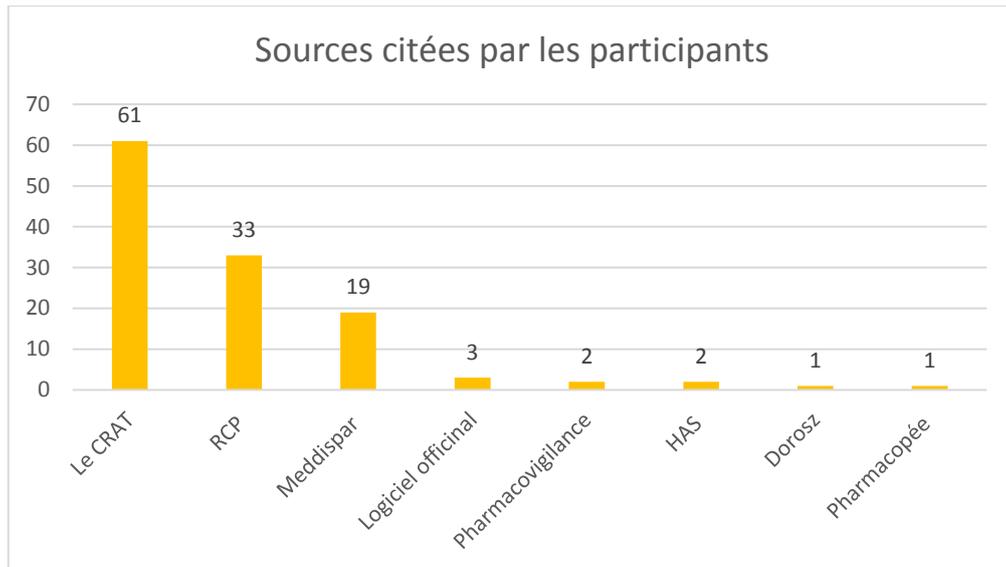
Affirmations	Réponse attendue	Justification	Réponse des participants (N=82)		
			VRAI	FAUX	Je ne sais pas
La délivrance par le pharmacien nécessite la présentation d'une ordonnance hospitalière datant de moins de 1 an quel que soit le sexe du patient	FAUX	L'ordonnance hospitalière doit dater de moins de 6 mois	73.2% (n=60)	14.6% (n=12)	12.2% (n=10)
La durée maximale de prescription est limitée à 1 mois pour les femmes en âge de procréer	FAUX	Elle est de 6 mois quel que soit le sexe du patient	15.9% (n=13)	53.7% (n=44)	30.5% (n=25)
Le renouvellement peut être fait par un médecin généraliste uniquement pour les hommes	FAUX	Il peut être fait par tout médecin quel que soit le sexe du patient	12.2% (n=10)	57.3% (n=47)	30.5% (n=25)
Il est recommandé aux hommes d'utiliser un préservatif en raison du passage de la molécule dans le liquide séminal	VRAI	-	45.1% (n=37)	14.6% (n=12)	40.2% (n=33)
Lors de la délivrance les femmes en âge de procréer devront présenter leur accord de soins	VRAI	-	51.2% (n=42)	19.5% (n=16)	29.3% (n=24)
Lors de la délivrance, les femmes en âge de procréer devront présenter à leur pharmacien un test de grossesse négatif mensuel	FAUX	Aucun test de grossesse n'est à présenter au pharmacien	6.1% (n=5)	59.8% (n=49)	34.1% (n=28)

Les résultats ci-dessus montrent que les réponses sont beaucoup plus hétérogènes que celles observées avec les molécules précédentes mais ils mettent surtout en avant la méconnaissance des participants. En effet, sur cinq affirmations plus de 30% d'entre eux ont répondu « je ne sais pas ». Quant à la première affirmation indiquant que « la délivrance nécessitait la présentation d'une ordonnance hospitalière datant de moins de 1 an », seulement 12% ont répondu « je ne sais pas » mais 73% ont répondu « Vrai » alors la réponse était fautive, l'ordonnance doit dater de moins de 6 mois.

Si on s'intéresse aux autres affirmations, un peu plus de la moitié des participants ont donné une bonne réponse pour quatre affirmations. Enfin, plus 55% (40.2% ont répondu « faux » et 14.6% « je ne sais pas ») d'entre eux ignoraient la recommandation aux hommes d'utiliser un préservatif en raison du risque du passage de la molécule dans le liquide séminal.

-Évaluation des pratiques des équipes officinales sur la délivrance des molécules tératogènes à l'officine-

Tout d'abord, il est demandé aux participants de citer les sources qu'ils connaissent et qu'ils consultent pour les molécules tératogènes et leur dispensation. Voici dans le graphique ci-dessous les différentes sources citées :



Le CRAT est la source documentaire la plus citée par les participants ce qui est très positif car il assure une mission d'information et d'expertise sur le risque tératogène des médicaments.

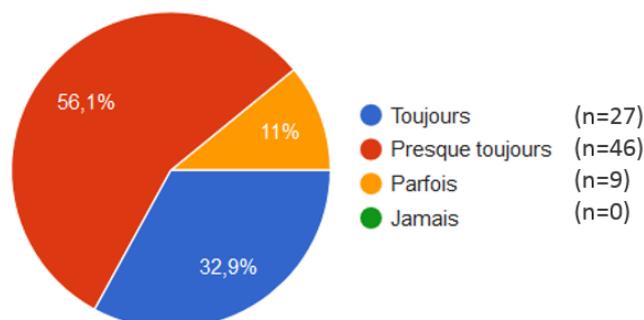
Meddispar est peu cité, par moins d'un quart des participants, alors que le site permet un accès très rapide aux CPD des molécules vues dans la deuxième partie de cette thèse.

Seules deux personnes ont cité la pharmacovigilance alors que les CRPV peuvent apporter une réelle aide aux professionnels de santé et notamment aux pharmaciens. En effet, comme nous avons vu dans la troisième partie, ils sont chargés d'assurer une mission d'évaluation et de conseil sur le risque tératogène des médicaments donc il ne faut pas hésiter à les solliciter.

En plus de ces sources, 76.3% soit 60 participants sur 82 affirment avoir un message d'alerte dans le logiciel officinal lorsqu'ils scannent les médicaments vus précédemment.

Lorsqu'on demande aux participants s'ils prennent le temps de vérifier que toutes les CPD sont respectées, voici leurs réponses :

Prenez-vous le temps de vérifier que toutes les conditions de prescription et de délivrance soient bien respectées lors de chaque délivrance ? (N=82)



En théorie, elles devraient toujours être respectées car cela fait partie de leur devoir de dispensateur et ces mesures sont instaurées dans l'intérêt de la santé des patients. La majorité des participants (56.1%) avouent donc qu'ils ne vérifient pas systématiquement le respect de ces CPD.

Par ailleurs, plus de la moitié (51.2%) des personnes interrogées affirment avoir déjà été confrontées à non-respect des CPD. La délivrance a quand même pu se faire dans la majorité des cas après un appel au prescripteur ou en demandant au patient de ramener les documents nécessaires.

L'avis des participants a été sollicité concernant les freins à l'application de la réglementation. Le graphique ci-dessous montre la répartition des réponses parmi les 5 propositions faites :

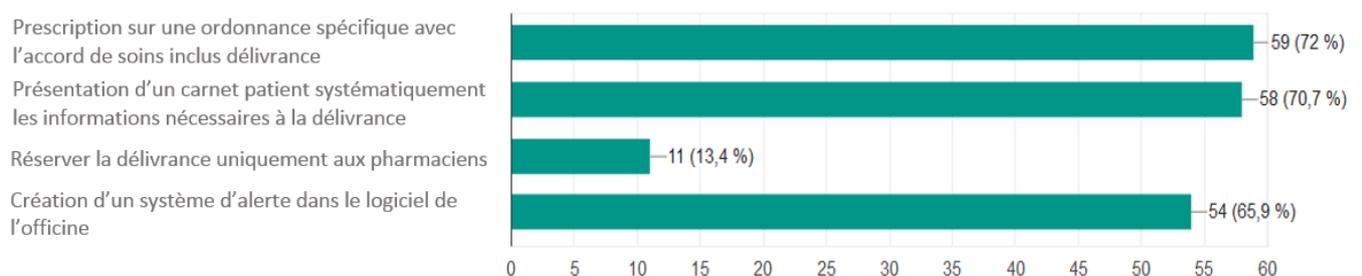
Selon vous, quels sont les freins au respect des conditions de prescription et de délivrance ?
(Plusieurs réponses sont possibles)



Deux personnes ont cité deux autres freins à l'application de ces conditions en plus des propositions faites : le manque d'implication du titulaire de l'officine mais aussi le manque d'information des patientes. Une personne pense qu'il n'y a pas de freins à l'application de la réglementation.

Concernant les pistes proposées pour améliorer le respect de la réglementation par les équipes officinales, voici dans le graphique ci-dessous les réponses des participants :

Comment pourrait-on améliorer le respect des conditions de prescription et de délivrance en officine ?
(Plusieurs réponses sont possibles)



La présentation systématique et obligatoire d'un carnet patient avec les informations nécessaires à la délivrance a été la proposition la plus retenue par les participants suivie de très près de la prescription sur une ordonnance spécifique (tels que les médicaments d'exception) avec l'accord de soins inclus. La création d'un système d'alerte dans le logiciel de l'officine a été également largement citée contrairement à la proposition mentionnant de réserver la délivrance aux pharmaciens qui a été peu retenue.

Pour finir ce questionnaire, les dernières questions portaient sur le décret du 16 avril 2017 obligeant les titulaires des AMM de médicaments tératogènes d'apposer un pictogramme sur le conditionnement externe. Il s'avère que 33% des participants n'avaient pas entendu parler de cette nouvelle mesure. Pour les autres, ils ont principalement été informés par des revues (type le Moniteur, le Quotidien du Pharmacien) et par la télévision (émission de santé ou journal télévisé). Quand on leur demande leur avis sur la mise en place de ce pictogramme, la majorité d'entre eux l'approuve et le juge « utile, nécessaire, obligatoire, indispensable » bien que « tardif ». Pour d'autres la mesure est jugée « peu utile et insuffisante », ils se montrent plus réticents sur son impact mais ne proposent pas d'autre alternative.

D) Discussion

-Discussion sur le profil des participants-

Le profil des participants à l'enquête est majoritairement représenté par des pharmaciens, qui ont obtenu leur diplôme il y a moins de 10 ans et qui travaillent en milieu urbain.

Les caractéristiques de l'échantillon formé peuvent présenter plusieurs limites dans l'interprétation des résultats. En effet, les réponses auraient été probablement différentes si la participation des préparateurs avait été plus conséquente car, étant donné que la durée de leurs études est plus courte (deux ans contre six ans minimum pour un pharmacien), ils ont vraisemblablement des connaissances moins approfondies sur le sujet. Les résultats de cette enquête le suggèrent car si on regarde le pourcentage de réponses fausses et de réponses « je ne sais pas » par sous-groupe pour chacune des questions et affirmations, les préparateurs ont tendance à donner plus de mauvaises réponses que les étudiants et les pharmaciens mais ils montrent surtout qu'ils ont moins de connaissances (notamment sur le mycophénolate) avec une part de réponses « je ne sais pas » beaucoup plus conséquente par rapport aux deux autres sous-groupes. Le tableau suivant reprend ces informations avec en jaune le sous-groupe majoritaire pour les réponses fausses et en bleu le sous-groupe majoritaire pour les réponses « je ne sais pas » :

Première partie du questionnaire	Etudiants N=20		Pharmaciens N=37		Préparateurs N= 25	
	% réponse fausse	% « je ne sais pas »	% réponse fausse	% « je ne sais pas »	% réponse fausse	% « je ne sais pas »
Définition tératogène	60%	-	59.5%	-	36%	-
Trimestre à risque	25%	-	51.5%	-	64%	-
Effets tératogène	50%	-	45.9%	21.6%	52%	32%
Cause malformation	85%	-	64.9%	24.3%	76%	16%
Médicament tératogène	95%	-	94.6%	-	100%	-
Deuxième partie du questionnaire	% réponse fausse	% « je ne sais pas »	% réponse fausse	% « je ne sais pas »	% réponse fausse	% « je ne sais pas »
Isotrétinoïne 1	20%	-	10.8%	2.7%	12%	-
Isotrétinoïne 2	10%	-	24.3%	-	36%	8%
Isotrétinoïne 3	25%	15%	16.2%	10.8%	20%	16%
Isotrétinoïne 4	25%	10%	18.9%	-	32%	16%
Isotrétinoïne 5	70%	-	75.7%	-	80%	4%
Isotrétinoïne 6	5%	-	8.1%	5.4%	12%	-
Isotrétinoïne 7	5%	-	10.8%	5.4%	20%	8%
Isotrétinoïne 8	0		0		0	
Acide valproïque 1	15%	10%	24.3%	-	16%	-
Acide valproïque 2	35%	15%	37.8%	8.1%	12%	-
Acide valproïque 3	10%	-	32.4%	5.4%	12%	4%
Acide valproïque 4	10%	-	10.8%	2.7%	36%	16%
Acide valproïque 5	20%	25%	24.3%	8.1%	12%	16%
Mycophénolate 1	75%	10-%	81.1%	10.8%	68%	16%
Mycophénolate 2	15%	40%	24.3%	18.9%	8%	40%
Mycophénolate 3	20%	30%	10.8%	24.3%	12%	32%
Mycophénolate 4	10%	35%	10.8%	32.4%	24%	60%
Mycophénolate 5	5%	20%	18.9%	21.6%	32%	48%
Mycophénolate 6	10%	40%	8.1%	24.3%	4%	44%

De même, si on s'intéresse uniquement aux réponses des préparateurs sur les principaux freins à l'application des CPD, la proposition « le manque de formation » est davantage citée par les préparateurs (60%) que par les pharmaciens (45%) . Concernant les sources documentaires uniquement citées par les préparateurs lors la délivrance d'une molécule tératogène, seul un préparateur (sur un total de 25) a cité Meddispar alors qu'il s'agit d'un site incontournable lors de la délivrance de ces molécules pour respecter la réglementation en vigueur. Néanmoins, toute dispensation par un préparateur doit se faire sous le contrôle effectif du pharmacien.

En outre, presque la moitié des participants (hors étudiants) ont obtenu leur diplôme il y a moins de 10 ans ce qui peut représenter un biais dans les résultats par rapport aux autres participants. En effet, certaines restrictions de prescription et de délivrance sont assez récentes donc les personnes ayant obtenu leur diplôme il y a moins de 10 ans ont sûrement été plus sensibilisées pendant leurs études même si cela ne dispense pas les autres d'avoir des connaissances suffisantes car ils ont une obligation de formation continue. Le tableau ci-dessous compare le pourcentage de réponses fausses et de réponses

« je ne sais pas » entre le sous-groupe de participants ayant obtenu leur diplôme il y a moins de 10 ans et le sous-groupe des participants ayant obtenu leur diplôme il y a 10 ans ou plus. Ce second sous-groupe est constitué des participants ayant obtenu leur diplôme entre 10 et 20 ans et il y a plus de 20 ans de manière à avoir des échantillons de tailles comparables. Pour chacune des questions et affirmations posées, le sous-groupe majoritaire pour les réponses fausses est en jaune et le sous-groupe majoritaire pour les réponses « je ne sais pas » est en bleu :

Diplôme obtenu il y a :	Moins de 10 ans N=30		Entre 10 et 20 ans et plus de 20 ans N=21+11=32	
1 ^{ère} partie du questionnaire	% réponse fausse	% « je ne sais pas »	% réponse fausse	% « je ne sais pas »
Définition tératogène	53.3%	-	46.9%	-
Trimestre à risque	60%	-	53.1%	-
Effets tératogène	53.3%	16.7%	46.9%	34.4%
Cause malformation	83.3%	13.3%	65.6%	28.1%
Médicament tératogène	96.7%	-	96.9%	-
2 ^{ème} partie du questionnaire	% réponse fausse	% « je ne sais pas »	% réponse fausse	% « je ne sais pas »
Isotrétinoïne 1	6.7%	3.3%	15.6%	-
Isotrétinoïne 2	26.7%	-	34.4%	3.1%
Isotrétinoïne 3	3.3%	16.7%	31.3%	9.4%
Isotrétinoïne 4	20%	3.3%	31.3%	-
Isotrétinoïne 5	70%	-	87.5%	-
Isotrétinoïne 6	10%	-	12.5%	6.3%
Isotrétinoïne 7	20%	6.7%	9.4%	6.3%
Isotrétinoïne 8	-	-	3.1%	-
Acide valproïque 1	3.3%	-	40.6%	-
Acide valproïque 2	26.7%	6.7%	34.4%	-
Acide valproïque 3	20%	6.7%	28.1%	-
Acide valproïque 4	10%	6.7%	34.4%	9.4%
Acide valproïque 5	23.3%	16.7%	18.8%	6.3%
Mycophénolate 1	70%	16.7%	78.1%	9.4%
Mycophénolate 2	16.7%	26.7%	21.9%	28.1%
Mycophénolate 3	16.7%	33.3%	9.4%	28.1%
Mycophénolate 4	13.3%	40%	15.6%	50%
Mycophénolate 5	30%	30%	15.6%	34.4%
Mycophénolate 6	6.6%	30%	9.4%	34.4%

Ce tableau montre que les participants ayant obtenu leur diplôme il y a plus de 10 ans ont mieux répondu aux questions de la première partie sur les généralités du risque tératogène que ceux ayant obtenu leur diplôme il y a moins de 10 ans, mais ils ont aussi donné deux fois plus de réponses « je ne sais pas » sur les questions 3 et 4. En revanche, le pourcentage de réponses fausses dans la deuxième partie du questionnaire se creuse entre les deux sous-groupes avec des écarts parfois importants. Par exemple, pour la première affirmation concernant l'acide valproïque, seuls 3.3% ont répondu faux parmi les personnes ayant obtenu leur diplôme il y a moins de 10 ans contre 40.6% pour celles ayant obtenu leur diplôme il y a plus de 10 ans. Le pourcentage de réponse « je ne sais pas » ne montre pas quant à lui de différence notable entre les deux sous-groupes dans cette deuxième partie.

Il est également important de noter que les réponses proviennent majoritairement de milieux urbains et péri-urbains, là où les équipes officinales sont les plus confrontées à la délivrance de ces molécules de par la présence des prescripteurs aux alentours. Le tableau ci-dessous compare le pourcentage de réponses fausses et de réponses « je ne sais pas » pour les CPD entre le sous-groupe de participants travaillant en milieu urbain et le sous-groupe de participants travaillant en milieu péri urbain et rural (les deux ont été rassemblés pour avoir des échantillons de tailles comparables). Pour chacune des affirmations, le sous-groupe majoritaire pour les réponses fausses est en jaune et le sous-groupe majoritaire pour les réponses « je ne sais pas » en bleu :

Le participant travaille en milieu :	Urbain N=43*		Péri urbain ou rural N=39	
2 ^{ème} partie du questionnaire	% réponse fausse	% « je ne sais pas »	% réponse fausse	% « je ne sais pas »
Isotrétinoïne 1	11.6%	2.3%	12.8%	-
Isotrétinoïne 2	23.3%	-	28.2%	5.1%
Isotrétinoïne 3	20.9%	11.6%	20.5%	15.4%
Isotrétinoïne 4	25.6%	-	23.1%	10.3%
Isotrétinoïne 5	79.1%	-	69.2%	2.6%
Isotrétinoïne 6	4.7%	-	12.8%	5.1%
Isotrétinoïne 7	4.7%	4.7%	20.5%	5.1%
Isotrétinoïne 8	-	-	-	-
Acide valproïque 1	13.9%	4.7%	25.6%	-
Acide valproïque 2	34.9%	11.6%	25.6%	2.6%
Acide valproïque 3	27.9%	4.7%	10.3%	2.6%
Acide valproïque 4	18.6%	-	17.9%	12.8%
Acide valproïque 5	18.6%	11.6%	20.5%	17.9%
Mycophénolate 1	76.7%	7%	71.8%	17.9%
Mycophénolate 2	13.9%	30.2%	15.4%	30.5%
Mycophénolate 3	9.3%	27.9%	17.9%	33.3%
Mycophénolate 4	13.9%	30.2%	15.4%	53.9%
Mycophénolate 5	23.3%	27.9%	15.4%	30.7%
Mycophénolate 6	9.3%	30.2%	5.1%	38.5%

* Questionnaires de Valence, Lyon, Grenoble et son agglomération (Echirolles, Meylan, St Martin le Vinoux, Seyssinet Pariset)

Ce tableau montre que le pourcentage de réponses fausses entre les deux sous-groupes est assez équilibré. Cependant, le pourcentage de réponses « je ne sais pas » est quant à lui plus important pour les participants travaillant en milieu péri urbain et rural. Les réponses auraient été surement différentes si le questionnaire avait été davantage diffusé en milieu rural. Cela nous aurait permis d'avoir un échantillon de participants travaillant en milieu rural plus conséquent et donc éviter son regroupement avec le milieu péri urbain.

Enfin, ces résultats sont difficilement extrapolables car le nombre de réponses reste faible. Une enquête à plus grande échelle permettrait d'obtenir des résultats plus justes mais nécessiterait de plus amples moyens.

-Discussion sur les résultats sur les connaissances des équipes officinales-

Les réponses aux questions de la première partie soulignent d'une part la confusion entre le risque tératogène et le risque fœtotoxique de la part des participants. La subtilité entre ces deux notions nécessite des connaissances en embryologie enseignées au cours de notre formation mais souvent oubliées avec le temps d'où l'importance de la formation continue pour garantir aux patients nos compétences.

La seconde partie du questionnaire, avec les affirmations vraies/fausses, soulignent que plus les dispositions réglementaires sont récentes moins elles sont connues par les personnes interrogées. En effet, les résultats montrent bien que la part des réponses « je ne sais pas » voire erronées concernant les différentes affirmations proposées progressent entre l'isotrétinoïne et l'acide valproïque et encore plus pour le mycophénolate dont la mise en place de l'accord de soins et des restrictions de CPD sont les plus récentes (30 septembre 2016). Il convient également de signaler que le mycophénolate est une molécule moins souvent prescrite que l'isotrétinoïne ou que l'acide valproïque et ses dérivés donc les équipes officinales sont moins confrontées à sa dispensation ce qui pourrait expliquer que leurs connaissances des CPD soient moins bonnes. Enfin, la communication autour du mycophénolate a été beaucoup plus succincte que la Dépakine® dont les mesures de minimisation du risque ont été très relayées ces derniers mois suite à sa forte médiatisation.

-Discussion sur les résultats des pratiques des équipes officinales-

A propos des sources consultées par les équipes officinales, il est dommage que les CRPV ne soient pas plus sollicités, souvent par méconnaissance de leurs compétences dans ce domaine et de leur activité de conseil qu'ils peuvent fournir aux équipes officinales. Les CRPV sont mentionnés dans le dépliant remis aux participants pour les inciter à les contacter. Les coordonnées de chaque centre sont disponibles sur le site de l'ANSM.

Concernant les freins au respect des CPD, le non-respect de la réglementation en amont est le principal frein selon plus des trois-quarts des personnes interrogées. Il est vrai que par exemple si le médecin prescripteur informe uniquement oralement ses patients du risque tératogène associé à la molécule sans leur remettre le formulaire d'accord de soins, le pharmacien ne pourra délivrer le médicament. De même, si un dermatologue initie une prescription de rétinoïdes chez une femme en âge de procréer sans informer son médecin traitant, alors que ce dernier peut être amené à renouveler la prescription, il peut y avoir une rupture de suivi au niveau de la contraception et des tests de grossesse. Or le pharmacien ne pourra délivrer de rétinoïdes sans test de grossesse négatif. Des courriers de liaison ont été instaurés entre les médecins spécialistes et généralistes mais il serait nécessaire de les rendre obligatoires à l'ensemble des molécules tératogènes pour un meilleur suivi des patients notamment

quand une contraception doit être maintenue plusieurs années après la fin du traitement. Il serait également intéressant d'intégrer dans ce courrier le pharmacien dispensateur du médicament que le patient désigne, pour améliorer encore le suivi et éviter tout risque d'exposition au cours de la grossesse.

Le manque de communication par les autorités sanitaires et le manque de formation pendant nos études sont également mises en avant par plus de 50% des personnes interrogées. Concernant la communication, l'ANSM a pourtant beaucoup travaillé ces dernières années avec les laboratoires qui commercialisent ces molécules pour proposer des « guides » destinés aux médecins, aux pharmaciens et aux patients de manière à mieux diffuser l'information mais surtout afin de mieux connaître et comprendre les mesures réglementaires mises en places pour minimiser les risques d'exposition du fœtus à ces molécules. Leur diffusion n'est peut-être pas encore optimale car très souvent il s'agit d'une simple lettre adressée aux professionnels de santé indiquant la mise à disposition de multiples documents en téléchargement sur le site de l'ANSM. Une diffusion papier, certes plus onéreuse, aurait sûrement plus d'impact. De plus, le contenu de ces guides est souvent très complet et les points essentiels à retenir sont souvent noyés au milieu de multitudes d'informations. Enfin, la multiplicité des supports pour chaque molécule ne facilite pas la mémorisation des informations par les équipes officinales d'où l'intérêt de faire un dépliant résumant en un seul document les informations essentielles et nécessaires à la délivrance de ces molécules. Quant à la formation, il semble nécessaire que les Facultés de Pharmacie et l'Institut des Métiers et des Techniques (IMT) qui assurent la formation des préparateurs accordent plus d'enseignements sur le sujet afin d'acquérir des connaissances solides et de savoir répondre aux patients qui seraient amenés à nous solliciter.

Enfin, la complexité des dispositions réglementaires selon la molécule délivrée est également un frein pour près de 50% des participants. Il est vrai les CPD sont très différents d'une molécule à l'autre ce qui ne facilite pas leur mémorisation. Par exemple, la délivrance d'un rétinoïde chez une femme en âge de procréer est beaucoup plus complexe qu'une délivrance de mycophénolate. En effet, si on délivre de l'isotrétinoïne chez une femme en âge de procréer on doit vérifier la signature de l'accord de soins et de contraception, la prescription initiale du dermatologue, que la prescription date de moins de 7 jours et qu'un test de grossesse plasmatique a été fait dans les 3 jours précédant la prescription. En revanche, la délivrance du mycophénolate nécessite juste la présentation de la prescription initiale du spécialiste et de l'accord de soins et de contraception signé. Les recommandations en termes de contraception (durée, type et nombre de méthode, sexe du patient) sont également très différentes d'une molécule à l'autre. La réalisation du dépliant a été faite pour simplifier la mémorisation de ces informations.

Le manque de temps est quand même un frein cité par presque un quart des personnes interrogées. Les dispensateurs ont pourtant le devoir de vérifier le respect des CPD pour lutter contre l'exposition des

foetus à ces molécules. Les équipes officinales doivent prendre le temps nécessaire pour sécuriser leur dispensation et devront refuser la délivrance si toutes les dispositions réglementaires ne sont pas respectées. En pratique, ce refus de délivrance est compliqué pour les traitements qui ne peuvent être arrêtés brutalement donc il sera nécessaire de tout mettre en œuvre pour recueillir l'ensemble des conditions nécessaires à une délivrance conforme.

Concernant les propositions retenues pour améliorer le respect des conditions réglementaires par les équipes officinales, elles semblent tout à fait réalisables même si leur mise en place générerait un coût non négligeable, notamment d'impression et de distribution pour le carnet patient ou la création d'un support spécifique de prescription avec l'accord de soins et de contraception intégré. Il serait intéressant de faire collaborer les autorités sanitaires, les laboratoires pharmaceutiques, les professionnels de santé et les patients concernés pour leur élaboration. Ces propositions peuvent être des alternatives au dépliant proposé ou venir en renforcement de celui-ci.

Pour finir, l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement externe des médicaments tératogènes et fœtotoxiques est une mesure largement appréciée par les participants. En effet, il permet de véhiculer une information plus claire et plus explicite que les notices contenues dans les boîtes qui évoquent le risque mais de façon peu alarmante et qui ne sont d'ailleurs pas forcément lues par les utilisateurs. Ce pictogramme constitue également un bon rappel pour les professionnels de santé dont le pharmacien lors de la délivrance du médicament. Il permet d'engager le dialogue avec les patients d'où l'importance pour un pharmacien d'avoir des connaissances suffisantes et de se former régulièrement pour se mettre à jour des dernières recommandations et dispositions réglementaires. L'impact de ce nouveau dispositif, dont la mise en place se terminera fin 2017, devra être évalué dans les prochaines années. Il serait intéressant de voir comment il est perçu par les patients et les professionnels de santé.

E) Synthèse de l'enquête

En conclusion, les résultats de cette enquête montrent que les principales notions sur le risque tératogène ne sont pas acquises par un bon nombre de participants d'où l'importance du rappel fait dans le dépliant. De plus, concernant les CPD des molécules abordées, les résultats montrent que les équipes officinales ont des connaissances mais que ces dernières sont beaucoup moins bonnes et même parfois erronées sur les molécules moins prescrites et pour lesquelles les mesures de minimisation du risque sont plus récentes. Enfin, cette enquête suggère qu'en pratique les CPD ne sont pas toujours respectées par les prescripteurs mais également par les équipes officinales qui ne prennent pas le temps de les vérifier et de les appliquer lors de leur délivrance. Le dépliant remis vise justement à leur apporter une aide au comptoir pour respecter les mesures de minimisation du risque mises en place et pour sécuriser la dispensation de ces molécules.

CONCLUSION

L'évolution des connaissances scientifiques mais également la multiplication des signaux de pharmacovigilance ont obligé les autorités sanitaires et les laboratoires pharmaceutiques à prendre des mesures de minimisation du risque tératogène associé à certaines molécules. L'accord de soins et de contraception ainsi que les restrictions de conditions de prescription et de délivrance font parties des principales mesures mises en place.

Cependant, le manque d'information des professionnels de santé et des patients, les délais restreints d'application et l'insuffisance de médecins spécialistes dans certains départements ont malheureusement limité l'efficacité de ces mesures. En effet, pour chaque molécule abordée dans cette thèse, plusieurs études montrent la persistance de grossesses exposées. De plus, l'enquête réalisée auprès des équipes officinales dans le cadre de cette thèse confirme que ces mesures ne sont pas toujours bien connues et respectées en pratique.

Par conséquent, les dispositions réglementaires se renforcent régulièrement et les autorités sanitaires, avec l'aide des titulaires des AMM, multiplient les supports d'information grâce à la création de guide destiné aux professionnels santé ou encore la diffusion de brochure ou de carte éducationnelle pour les patients. Le dépliant réalisé dans ce travail de thèse contribue également à une meilleure diffusion de l'information auprès des équipes officinales car il est simple et résume en un seul document toutes les informations nécessaires pour sécuriser la dispensation de ces molécules.

Plus récemment, suite au scandale de la Dépakine®, l'apposition d'un pictogramme sera désormais obligatoire d'ici fin 2017 sur le conditionnement externe de tous les médicaments dont le RCP mentionne un risque tératogène (ou fœtotoxique) de manière à rendre encore plus explicite l'information aux patients et aux professionnels de santé.

L'impact de cette nouvelle mesure devra être évalué mais elle ne dispense pas les professionnels de santé et en particulier les équipes officinales de toujours rester vigilantes vis-à-vis de la dispensation de molécules tératogènes. En effet, les équipes officinales jouent un rôle primordial dans le respect des conditions de prescription et de délivrance mises en place car elles représentent le dernier maillon de sécurité dans la chaîne du médicament avant son administration. Pour cela, toutes les personnes habilitées à délivrer des médicaments doivent connaître les dernières recommandations et évolutions réglementaires. Le dépliant réalisé dans ce sens pourra donc être une réelle aide au comptoir des officines même s'il sera nécessaire de le mettre régulièrement à jour, en consultant des sources d'informations fiables et réactives sur le sujet, car les mesures réglementaires évoluent très vite.

Pour conclure, la lutte contre l'exposition d'une grossesse à une molécule tératogène ne doit cesser. Les autorités sanitaires, les laboratoires pharmaceutiques, les professionnels de santé et les patients doivent travailler ensemble afin que les mesures de minimisation du risque instaurées soient mieux comprises et surtout respectées.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 20/07/17

LE DOYEN

A rectangular stamp with a blue border containing the text: "Pour la Présidente et par délégation Le Doyen de Pharmacie Pr. Michel SEVE". A blue ink signature is written over the stamp.

Pr. Michel SEVE

LE PRESIDENT DE LA THESE

A blue ink signature that reads "D. Godin".

Pr. Diane GODIN-RIBUOT

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des spécialités à base d'isotrétinoïne disponibles en France

Dénomination	Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché
Acnetrait® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg capsule molle Acnetrait® 40 mg capsule molle	ARROW GENERIQUES Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 04 72 71 63 97
Contracné® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg capsule molle Contracné® 40 mg capsule molle	Laboratoires BAILLEUL Information médicale et Pharmacovigilance – Tél : 01 56 33 11 11
Curacné® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg capsule molle Curacné® 40 mg capsule molle	PIERRE FABRE DERMATOLOGIE Information médicale – Tel (n°vert) : 0 800 326 326 Pharmacovigilance – Tel : 01 49 10 96 18
Procuta® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg capsule molle Procuta® 40 mg capsule molle	LABORATOIRES EXPANSCIENCE Pour recevoir les documents de minimisation des risques : 01 43 34 60 00 Information médicale et Pharmacovigilance – Tél (n° Vert) : 0800 10 20 05

Annexe 2 : Formulaire d'accord de soins pour l'isotrétinoïne

Formulaire d'accord de soins et de contraception destiné aux femmes en âge de procréer traitées par isotrétinoïne orale.

Ce médicament à base d'isotrétinoïne peut provoquer, lorsqu'il est pris par une femme enceinte, des malformations graves chez l'enfant à naître **si vous êtes enceinte quand vous débutez le traitement, si vous devenez enceinte pendant le traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt.** Ce médicament doit donc être utilisé avec au moins une méthode de contraception efficace, et de préférence 2.

(DOCUMENT A REMPLIR, A SIGNER ET A REMETTRE AU MEDECIN)

Je soussignée Mme/ Melle Née le :

certifie avoir été personnellement informée par le Docteur

(nom et adresse du médecin)

des risques liés au traitement par isotrétinoïne orale.

- Il y a un risque important de survenue de malformations graves pour mon enfant à naître si je suis enceinte ou si je deviens enceinte pendant que je prends de l'isotrétinoïne orale.
- Je ne dois pas prendre de l'isotrétinoïne orale si je suis enceinte.
- Je ne dois pas être enceinte ni durant le traitement par isotrétinoïne orale, ni pendant le mois qui suit la fin du traitement.
- Je dois utiliser au moins 1 et de préférence 2 méthodes de contraception efficaces, au moins un mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins un mois après la fin du traitement. J'ai compris que toute méthode de contraception, aussi efficace soit-elle, peut échouer et qu'en utilisant 2 méthodes à la fois, je diminue le risque de survenue d'une grossesse. J'ai lu et compris les 2 documents que m'a remis mon médecin : brochure d'information destinée aux femmes traitées par isotrétinoïne orale intégrant des explications sur la contraception.
- Je dois effectuer un test de grossesse dans les 3 jours qui précèdent ma visite chez le médecin, avant de commencer le traitement par isotrétinoïne orale.
- Je m'engage à débiter le traitement le plus tôt possible et au plus tard dans les 7 jours suivants la prescription d'isotrétinoïne orale.
- Je m'engage à présenter mon carnet de suivi à mon médecin lors de chaque consultation et à mon pharmacien lors de chaque délivrance d'isotrétinoïne orale.
- Je m'engage à faire un test de grossesse tous les mois pendant la durée du traitement et 5 semaines après la fin du traitement.
- Je dois immédiatement arrêter de prendre de l'isotrétinoïne orale et consulter rapidement mon médecin si je pense être enceinte, si je n'ai pas mes règles, si j'arrête ma contraception ou si j'ai un rapport sexuel sans utiliser de contraception.
- Je m'engage à ne pas donner mes capsules à quelqu'un d'autre. Je devrai rapporter à mon pharmacien toutes les capsules restantes à la fin du traitement.

365132 - 09/2015

En signant le présent formulaire : Vous déclarez avoir lu et compris chacune des conditions ci-dessus, Vous acceptez les risques et mesures de précaution nécessaires associés au traitement par isotrétinoïne orale. Votre médecin prescripteur a répondu à toutes vos questions à propos de l'isotrétinoïne orale.

SIGNATURE
DE LA PATIENTE

Fait à Le

Pour les patientes mineures, signature d'un titulaire de l'exercice de l'autorité parentale.

Pour les patientes majeures protégées par la loi, signature du représentant légal. Formulaire sur papier dupliqué, un exemplaire conservé par le médecin prescripteur.

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS ET DE CONTRACEPTION

Annexe 3 : Formulaire d'accord de soins pour l'acitrétine

Formulaire d'accord de soins et de contraception pour les patientes

Merci de lire attentivement ce document, de le remplir, le signer puis le remettre à votre médecin.

Le traitement par acitrétine (SORIATANE) peut provoquer des malformations graves chez un enfant à naître si :

- Vous êtes enceinte au moment de débiter le traitement par SORIATANE.
- Vous devenez enceinte pendant le traitement par SORIATANE, ou dans les 2 ans suivant son arrêt.

Je soussignée Mme/Mlle.....née le : / / / / / / / /

certifie avoir été personnellement informée par le Docteur (nom et adresse du médecin)

.....des risques liés au traitement par SORIATANE.

Tampon du médecin

1. Je comprends que SORIATANE appartient à une classe de médicaments (les rétinoïdes) pouvant provoquer des malformations graves chez un enfant à naître.
2. Je comprends que je ne dois pas prendre SORIATANE si je suis enceinte.
3. Je comprends que je ne dois pas devenir enceinte pendant toute la durée du traitement et dans les 2 ans suivant son arrêt.
4. Je comprends que je ne dois pas consommer de l'alcool (boisson, alimentation, médicament) pendant toute la durée du traitement et dans les 2 mois suivant son arrêt car cela peut conduire à la formation de l'étrétinate, un métabolite de l'acitrétine, qui provoque également des malformations graves chez un enfant à naître.
5. Je comprends que je dois utiliser au moins une méthode de contraception efficace et préférentiellement deux dont une méthode locale (préservatif par exemple) au moins un mois avant le début du traitement par SORIATANE, pendant toute la durée du traitement, et pendant les 2 ans après l'arrêt du traitement.
6. Je comprends que toute méthode de contraception, aussi efficace soit-elle, peut échouer et qu'en utilisant 2 méthodes à la fois, je diminue le risque de survenue de grossesse.
7. J'ai lu et compris les documents suivants remis par mon médecin : la brochure d'information sur la contraception destinée aux patientes traitées par acitrétine et le carnet patiente.
8. Je comprends que je dois effectuer un test de grossesse sanguin avant de commencer le traitement par SORIATANE.
9. Je m'engage à débiter le traitement le plus tôt possible si mon test de grossesse est négatif et au plus tard dans les 7 jours suivants la prescription de SORIATANE.
10. Je comprends que je dois effectuer un test de grossesse sanguin tous les mois pendant la durée du traitement et 2 mois après la fin du traitement puis régulièrement aux dates convenues avec mon médecin pendant les 2 ans suivant la prise de la dernière dose de SORIATANE.
11. Je comprends que je dois présenter le Carnet-Patiente à mon médecin lors de chaque consultation et au pharmacien lors de chaque délivrance de SORIATANE.
12. Je comprends que je dois cesser immédiatement de prendre SORIATANE et contacter mon médecin si je deviens enceinte, si je n'ai pas mes règles, si j'arrête ma contraception, ou si j'ai un rapport sexuel sans utiliser de contraception pendant le traitement.
13. Je m'engage à ne jamais donner ce médicament à quelqu'un d'autre. Je dois rapporter toutes les gélules de SORIATANE non utilisées à mon pharmacien à la fin du traitement.
14. Je m'engage à ne jamais effectuer de don de sang pendant le traitement et au moins pendant les 2 ans qui suivent son arrêt, en raison de la présence du médicament dans le sang.

En signant le présent formulaire :

- Vous déclarez avoir lu et compris chacune des conditions ci-dessus.
- Vous acceptez les risques et les mesures de précaution nécessaires associés au traitement par SORIATANE

Votre médecin prescripteur a répondu à toutes vos questions sur SORIATANE.

Signature de la patiente

Fait à _____ le / / / / / / / /

Pour les patientes mineures, signature d'un titulaire de l'exercice de l'autorité parentale.

Pour les patientes majeures protégées par la loi, signature du représentant légal.

Formulaire sur papier dupliqué, un exemplaire conservé par le médecin prescripteur et un exemplaire à ranger dans le carnet-patiente.

Annexe 4 : Formulaire d'accord de soins pour l'alitrétinoïne

Formulaire d'accord de soins et de contraception pour les patientes

Document à remplir, à signer et à remettre au médecin

TOCTINO, à base d'alitrétinoïne, peut provoquer des malformations graves sur l'enfant à naître :

- Si vous êtes enceinte au moment de commencer le traitement par TOCTINO.
- Si vous devenez enceinte pendant le traitement par TOCTINO.
- Si vous devenez enceinte dans le mois suivant l'arrêt du traitement par TOCTINO

Je soussignée Mme/Mlle née le : / / / / / / / / / /

certifie avoir été personnellement informée par le Docteur (nom et adresse du médecin)

..... des risques liés au traitement par TOCTINO

1. Je comprends que TOCTINO appartient à une classe de médicaments (rétinoïdes) connus pour causer des malformations graves chez l'enfant à naître lorsqu'il est pris pendant la grossesse.
2. Je comprends que je ne dois pas prendre TOCTINO si je suis enceinte.
3. Je comprends que je ne dois pas devenir enceinte ni durant le traitement ni pendant le mois qui suit la fin du traitement.
4. Je comprends que je dois utiliser au moins 1 méthode de contraception efficace, et de préférence 2 dont 1 méthode locale (préservatif par exemple) pendant au moins 1 mois avant de commencer le traitement, pendant toute la durée du traitement, et pendant encore au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.
5. Je comprends que toute méthode de contraception, aussi efficace soit-elle, peut échouer et qu'en utilisant 2 méthodes à la fois, je diminue le risque de survenue de grossesse.
6. J'ai lu et compris les documents suivants remis par mon médecin : **la brochure d'information (la notice), le carnet-patiente et la brochure sur la contraception.**
7. Je comprends que je dois effectuer un test de grossesse (le 2^{ème} ou le 3^{ème} jour des règles) avant de commencer le traitement par TOCTINO.
8. Je m'engage à débiter le traitement le plus tôt possible si mon test de grossesse est négatif et au plus tard dans les 7 jours suivants la prescription de TOCTINO.
9. Je comprends que je dois effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée du traitement et 5 semaines après l'arrêt du traitement par TOCTINO.
10. Je comprends que je dois présenter le **Carnet-Patiente** à mon médecin lors de chaque consultation et au pharmacien lors de chaque délivrance de TOCTINO.
11. Je comprends que je dois cesser immédiatement de prendre TOCTINO et contacter mon médecin si je deviens enceinte, si je n'ai pas mes règles, si j'arrête ma contraception, ou si j'ai un rapport sexuel sans utiliser de contraception pendant le traitement par TOCTINO ou pendant le mois suivant l'arrêt du traitement par TOCTINO.
12. Je m'engage à ne pas donner mes capsules à quelqu'un d'autre. Je devrai rapporter à mon pharmacien toutes les capsules restantes à la fin du traitement.

En signant le présent formulaire : Vous déclarez avoir lu et compris chacune des conditions ci-dessus.
Vous acceptez les risques et les mesures de précaution nécessaires associés au traitement par TOCTINO (alitrétinoïne)

Votre médecin prescripteur a répondu à toutes vos questions sur TOCTINO.

Signature de la patiente Fait à _____ le / / / / / / / / / /

Pour les patientes majeures protégées par la loi, signature du représentant légal.

Formulaire sur papier dupliqué, un exemplaire conservé par le médecin prescripteur et un exemplaire à ranger dans le carnet-patiente.

Ce document s'inscrit dans le cadre du Plan de Gestion des Risques de la spécialité Toctino.

Annexe 5: Liste des spécialités à base d'acide valproïque

DCI	Spécialités
Valproate de sodium	<ul style="list-style-type: none"> - DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant - DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable - DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie I.V. - DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant - DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop - DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pellicule sécable à libération prolongée - MICROPAKINE L.P 100 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose - MICROPAKINE L.P 1000 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose - MICROPAKINE L.P 250 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose - MICROPAKINE L.P 500 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose - MICROPAKINE L.P 750 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose - VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg, comprimé gastro-résistant - VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg, comprimé solution buvable - VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 500 mg, comprimé gastro-résistant - VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée - VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN L.P 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée - VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400 mg/4ml, solution injectable - VALPROATE DE SODIUM TEVA L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée - VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée - VALPROATE DE SODIUM SANDOZ L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée - VALPROATE DE SODIUM GNR L.P 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée - VALPROATE DE SODIUM ARROW L.P. 500mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée - VALPROATE DE SODIUM ARROW 200 mg/ml, solution buvable - VALPROATE DE SODIUM EG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée - VALPROATE DE SODIUM MYLAN L.P 500mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée - VALPROATE DE SODIUM RPG L.P. 500mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée
Divalproate de sodium	<ul style="list-style-type: none"> - DEPAKOTE 250 mg, comprimé gastro-résistant - DEPAKOTE 500 mg, comprimé gastro-résistant
Valpromide	<ul style="list-style-type: none"> - DEPAMIDE 300mg, comprimé pellicule gastro-résistant

Annexe 6: Formulaire d'accord de soins pour l'acide valproïque dans l'épilepsie

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS TRAITEMENT DES PATIENTES EPILEPTIQUES PAR LES SPECIALITES DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPAKINE ET GENERIQUES A BASE DE VALPROATE DE SODIUM

Version 2 – Juillet 2017

Document à remplir et à signer

L'objectif de l'accord de soins est de garantir que les patientes qui sont en âge ou qui vont être en âge d'être enceintes (en âge de procréer) sont pleinement informées et comprennent les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de femmes ayant pris un médicament à base de valproate pendant la grossesse.

Cet accord de soins doit être complété par le médecin spécialiste (neurologue ou pédiatre expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie) et par la patiente (ou son représentant légal*), avant d'instaurer un traitement par valproate et à chaque réévaluation de celui-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle).

Il doit impérativement être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

Informations sur la patiente

Nom : _____ Prénom : _____

Si patiente mineure et/ou protégée par la loi, nom de son représentant légal* :

A

CONFIRMATION PAR LE MEDECIN SPECIALISTE PRESCRIPTEUR

- Je confirme que la patiente susnommée présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.

Tout spécialiste :

J'ai discuté des points suivants avec la patiente susnommée/son représentant légal* :

- Les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40%) susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage.
- La nécessité d'utiliser la dose minimale efficace.
- La nécessité d'utiliser une contraception efficace (si la patiente est en âge de procréer).
- La nécessité de réévaluer régulièrement le traitement (au moins une fois par an), et impérativement si la patiente envisage une grossesse.
- La nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement.
- J'ai remis un exemplaire de la brochure d'information et de la carte patiente à la patiente elle-même/son représentant légal*.

Nom du prescripteur : _____ Date : _____

Signature et tampon : _____

B

POUR LA PATIENTE/SOON REPRESENTANT LEGAL :

Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord.

- Je soussigné(e) _____ comprends :
- Que le traitement par valproate m'est prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.
 - Que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 % à 40 %).
 - Que si je suis en âge de procréer je dois utiliser une contraception efficace.
 - Que je n'envisage pas de grossesse.
 - Que mon traitement sera réévalué régulièrement et au moins une fois par an par le médecin spécialiste.
 - Que je dois demander une consultation AVANT d'envisager une grossesse.
 - Qu'en cas de grossesse ou si je pense être enceinte pendant le traitement par valproate, je dois consulter en urgence mon médecin.
 - Que je NE DOIS PAS ARRÊTER de prendre mon traitement de l'épilepsie sans que mon médecin ne me l'ait demandé
 - Que je ne DOIS PAS ARRÊTER de prendre ma contraception sans en avoir parlé au préalable à mon médecin
 - Que j'ai bien reçu la brochure d'information et la carte patiente.

Nom de la patiente/représentant légal* : _____ Date : _____

Signature : _____

Ce document doit être conservé avec le dossier médical. Une copie doit être remise à la patiente ou à son représentant légal. Une copie doit être transmise au médecin traitant.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, le représentant légal.

▼ Ce médicament fait 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 notice) peuvent être consultés sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Annexe 7 : Formulaire d'accord de soins pour l'acide valproïque dans le trouble bipolaire

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS EPISODE MANIAQUE DU TROUBLE BIPOLAIRE

Version 2 – juillet 2017

Document à remplir et à signer

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par valproate de sodium (spécialités DEPAKOTE et DEPAMIDE) est contre-indiqué chez les patientes présentant un épisode maniaque du trouble bipolaire sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses, et ne peut être instauré qu'à condition :
- qu'elles ne soient pas enceintes (test de grossesse plasmatique négatif) ;
- et qu'elles utilisent une contraception efficace.

L'objectif de cet accord de soins est de garantir d'une part que ces conditions sont respectées, et d'autre part que ces femmes sont pleinement informées et comprennent les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de femmes ayant pris un médicament à base de valproate pendant la grossesse.

Cet accord de soins doit être complété par le psychiatre et par la patiente (ou son représentant légal), avant d'instaurer un traitement par DEPAKOTE ou DEPAMIDE, et à chaque réévaluation de celui-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle). Il doit impérativement être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

Informations sur la patiente

Nom : _____ Prénom : _____

Si patiente mineure et/ou protégée par la loi, nom de son représentant légal * : _____

A

CONFIRMATION PAR LE PSYCHIATRE

- Je confirme que la patiente susnommée présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que DEPAKOTE ou DEPAMIDE est la seule option thérapeutique.
- et Je confirme que la patiente susnommée n'est pas enceinte (test plasmatique négatif).
- et Je confirme que la patiente utilise une contraception efficace.

J'ai discuté des points suivants avec la patiente susnommée/son représentant légal* :

- Les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40%) susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage.
- La nécessité d'utiliser la dose minimale efficace.
- La nécessité de réévaluer régulièrement le traitement (au moins une fois par an), et impérativement si la patiente envisage une grossesse.
- La nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement.
- J'ai remis un exemplaire de la brochure d'information et de la carte patiente à la patiente elle-même/son représentant légal.

Nom du prescripteur : _____ Date : _____

Signature et tampon : _____

B

POUR LA PATIENTE/SOIN REPRÉSENTANT LÉGAL :

Veillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord.

- Je soussigné(e) _____ comprends :
- Que le traitement par DEPAKOTE ou DEPAMIDE m'est prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et qu'il s'agit de la seule option thérapeutique.
 - Que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 % à 40 %).
 - Que si je suis en âge de procréer je dois utiliser une contraception efficace.
 - Que je n'envisage pas de grossesse.
 - Que mon traitement sera réévalué régulièrement et au moins une fois par an par un psychiatre.
 - Que je dois demander une consultation AVANT d'envisager une grossesse.
 - Qu'en cas de grossesse ou si je pense être enceinte pendant le traitement par DEPAKOTE ou DEPAMIDE, je dois consulter en urgence mon médecin.
 - Que je NE DOIS PAS ARRÊTER de prendre mon traitement sans que mon médecin ne me l'ait demandé
 - Que je ne DOIS PAS ARRÊTER de prendre ma contraception sans en avoir parlé au préalable à mon médecin
 - Que j'ai bien reçu la brochure d'information et la carte patiente

Nom de la patiente/représentant légal* : _____ Date : _____

Signature : _____

Ce document doit être conservé avec le dossier médical. Une copie doit être remise à la patiente ou à son représentant légal. Une copie doit être transmise au médecin traitant.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, le représentant légal.

▼ Ce médicament fait 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 notice) peuvent être consultés sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Annexe 8 : Liste des spécialités à base de mycophénolate

Dénomination	Exploitant de l'Autorisation de Mise sur le Marché
MYCOPHENOLATE MOFETIL ACCORD HEALTHCARE 250 mg et 500 mg, gélule	ACCORD HEALTHCARE France SAS Information Médicale et Pharmaceutique Tel : +33 362 138 405
MYCOPHENOLATE MOFETIL BIOGARAN 500 mg, comprimé pelliculé MYCOPHENOLATE MOFETIL BIOGARAN 250 mg, comprimé pelliculé	BIOGARAN Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 0811 907 917
MYCOPHENOLATE MOFETIL EG 250 mg gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL EG 500 mg, comprimé pelliculé	EG LABO Pharmacovigilance Et Information Médicale Tel : 01 46 94 86 86
MYCOPHENOLATE MOFETIL MYLAN 250 mg, gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL MYLAN PHARMA 500 mg, comprimé pelliculé MYCOPHENOLATE MOFETIL MYLAN 500 mg, comprimé pelliculé	MYLAN SAS Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 0810 123 550
MYFORTIC® 180 mg, comprimé gastro-résistant MYFORTIC® 360 mg, comprimé gastro-résistant	NOVARTIS PHARMA SAS Information et Communication Médicales Tel : 01.55.47.66.00
CELLCEPT® 1g/5 ml, poudre pour suspension buvable CELLCEPT® 250 mg, gélules/ CELLCEPT® 500 mg, comprimés CELLCEPT® 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	ROCHE Service d'Information Médicale et Pharmaceutique Tel : 01.47.61.47.61
MYCOPHENOLATE MOFETIL SANDOZ 250 mg, gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL SANDOZ 500 mg, comprimé pelliculé	SANDOZ Pharmacovigilance & Information Médicale N° Vert : 0800 455 799
MYCOPHENOLATE MOFETIL ZENTIVA 500 mg, comprimé pelliculé MYCOPHENOLATE MOFETIL ZENTIVA 250 mg, gélule	SANOFI-AVENTIS France Information médicale et Pharmacovigilance N° Vert : 0800 394 000 (métropole)/ 0 800 626 626 (DOM TOM)
MYCOPHENOLATE MOFETIL TEVA 250 mg, gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL TEVA 500 mg, comprimé pelliculé	TEVA SANTE Information médicale et Pharmacovigilance N° Vert : 0 800 513 411
MYCOPHENOLATE MOFETIL ZYDUS 250 mg, gélule MYCOPHENOLATE MOFETIL ZYDUS 500 mg, comprimé pelliculé	ZYDUS FRANCE Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 01.41.19.18.50

Annexe 9 : Formulaire d'accord de soins pour le mycophénolate

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS ET DE CONTRACEPTION DESTINÉ AUX PATIENTES SUSCEPTIBLES DE PROCRÉER* TRAITÉES PAR MYCOPHÉNOLATE

Document à remplir et à signer

L'objectif de l'accord de soins est de garantir que les patientes susceptibles de procréer soient pleinement informées et comprennent les risques d'avortements spontanés et de malformations congénitales liés au mycophénolate lors d'une exposition à ce médicament durant la grossesse.

Cet accord de soins doit être complété par le médecin et par la patiente avant le début du traitement par mycophénolate puis tous les 6 mois. Votre pharmacien vérifiera que cet accord de soins a été recueilli avant la délivrance de votre médicament.

Ce formulaire est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base de mycophénolate, sous l'autorité de l'ANSM.

Pour les patientes susceptibles de procréer : Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case pour confirmer votre accord.

Je comprends que :

- Le mycophénolate augmente le risque de fausses couches et de malformations congénitales pour l'enfant à naître si la mère est exposée au mycophénolate pendant sa grossesse.
- Je dois utiliser simultanément deux méthodes contraceptives efficaces avant le début du traitement, pendant la totalité du traitement par mycophénolate, ainsi que 6 semaines après l'arrêt du traitement.
- J'ai fourni un test de grossesse négatif avant de débiter le traitement.
- Je dois informer immédiatement mon médecin si je suis enceinte ou si je pense être enceinte.
- Je NE DOIS PAS ARRÊTER de prendre le mycophénolate sans que mon médecin ne me l'ait demandé.
- Je dois demander une consultation AVANT d'envisager de concevoir un enfant.
- Le mycophénolate m'a été personnellement prescrit. Je ne dois pas le donner à une autre personne. Je dois rapporter la totalité du médicament non utilisé à mon pharmacien après le traitement.
- Je ne dois pas donner mon sang pendant que je prends le mycophénolate et pendant les 6 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

CONFIRMATION PAR LA PATIENTE/SON REPRÉSENTANT**

Mon médecin m'a expliqué les risques pour un enfant à naître exposé au mycophénolate pendant la grossesse et m'a remis le guide pour les patients contenant les informations sur les risques pour l'enfant à naître. Il a répondu à toutes mes questions concernant ces risques et comment les minimiser.

Nom de la patiente/représentant** (en majuscules) : _____

Signature de la patiente/représentant** :

Date : ____/____/____

CONFIRMATION PAR LE MÉDECIN

J'ai expliqué à la patiente nommée _____ les risques du traitement par le mycophénolate, y compris les risques liés à l'exposition d'un enfant à naître pendant la grossesse. J'ai demandé à la patiente si elle avait des questions sur le traitement, et j'ai répondu de mon mieux à ses questions. Je lui ai remis un exemplaire du guide d'information patient.

Je confirme que ma patiente m'a présenté un test de grossesse négatif avant la mise sous traitement.

Date du dernier test de grossesse avant le traitement : ____/____/____

Nom du médecin : _____

Signature et tampon du médecin :

Date : ____/____/____

L'ORIGINAL DE CE DOCUMENT DATE ET SIGNÉ DOIT ÊTRE CONSERVÉ AVEC LE DOSSIER MÉDICAL DE LA PATIENTE ET UNE COPIE REMISE À LA PATIENTE

* Une patiente susceptible de procréer est définie comme une patiente en âge de procréer excluant les patientes en ménopause précoce, les patientes ayant subi une salpingo-ovariectomie bilatérale ou une hystérectomie, les patientes présentant un génotype XY, un syndrome de Turner ou une agénésie utérine.

** Pour les patientes mineures – les titulaires de l'autorité parentale. Pour les patientes majeures protégées par la loi – représentant légal.

Version 1.0 - Mars 2016



Erivedge® *Formulaire d'accord de soin et de contraception*

AVERTISSEMENT : DÉCÈS DE L'EMBRYON OU DU FŒTUS ET MALFORMATIONS CONGÉNITALES SÉVÈRES	Initiales
<p><i>Erivedge®</i> peut entraîner la mort embryon-fœtale ou des anomalies congénitales sévères s'il est administré à une femme enceinte. Il a été démontré que les inhibiteurs de la voie Hedgehog tels que le vismodegib sont embryotoxiques et/ou tératogènes chez de nombreuses espèces animales et peuvent entraîner des malformations sévères, y compris des anomalies cranio-faciales, de la ligne médiane et des membres. <i>Erivedge®</i> ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.</p>	

Pour tous les patients	Initiales
<p>Je comprends que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Erivedge®</i> peut provoquer des malformations congénitales graves et entraîner la mort du bébé à naître. • Je ne dois pas donner <i>Erivedge®</i> à une autre personne. <i>Erivedge®</i> m'a été prescrit personnellement. • Je dois conserver <i>Erivedge®</i> hors de la vue et de la portée des enfants. • Je ne dois pas donner mon sang pendant que je prends <i>Erivedge®</i> ni au cours des 24 mois qui suivent ma dernière prise. • Je dois rapporter toutes les gélules non utilisées à la fin de mon traitement au pharmacien. 	

Pour les femmes pouvant être enceintes	Initiales
<p>Je comprends que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Je ne dois pas prendre <i>Erivedge®</i> si je suis enceinte ou si j'envisage une grossesse. • Je ne dois pas débuter une grossesse pendant que je prends <i>Erivedge®</i> ni au cours des 24 mois qui suivent ma dernière prise. • Mon médecin m'a parlé des formes recommandées de contraception : <ul style="list-style-type: none"> – je dois utiliser 2 formes recommandées de contraception en même temps pendant que je prends <i>Erivedge®</i>, – à moins de m'engager à n'avoir aucune relation sexuelle à aucun moment (abstinence). • Je dois avoir un résultat négatif à un test de grossesse réalisé par un professionnel de santé. Ce test doit être réalisé dans un délai maximum de 7 jours précédant le début de mon traitement par <i>Erivedge®</i> (jour de réalisation du test de grossesse = jour 1) puis tous les mois pendant le traitement. • Je dois consulter immédiatement mon médecin durant le traitement et pendant les 24 mois qui suivent ma dernière prise : <ul style="list-style-type: none"> – si je suis enceinte ou si, pour une raison quelconque, je pense que je suis peut-être enceinte, – si j'ai un retard dans mes règles, – si j'arrête d'utiliser ma contraception, – si je dois changer de méthode de contraception pendant le traitement. • En cas de grossesse durant le traitement par <i>Erivedge®</i>, je dois immédiatement arrêter le traitement. • Je ne dois pas allaiter pendant que je prends <i>Erivedge®</i> ni au cours des 24 mois qui suivent ma dernière dose. • Mon médecin rapportera toute grossesse à Roche, fabricant de <i>Erivedge®</i>. 	

Je comprends que :

- Je dois toujours utiliser un préservatif lorsque j'ai un rapport sexuel avec une partenaire pendant que je prends *Erivedge*[®] et au cours des 2 mois qui suivent ma dernière prise, même si j'ai eu une vasectomie.
- J'informerai mon médecin (ou professionnel de santé) si ma partenaire débute une grossesse pendant que je prends *Erivedge*[®] ou au cours des 2 mois qui suivent ma dernière prise.
- Je ne dois pas donner mon sperme durant le traitement et pendant les 2 mois qui suivent ma dernière prise de ce médicament.

SIGNALER TOUTE GROSSESSE À ROCHE par téléphone
 au 01 47 61 47 00 ou par fax au 01 47 61 77 77
 ou par e-mail : neuilly.pharmacovigilance@roche.com

- Sexe du patient (cocher une réponse) : H F Age : ans
- Femme en âge de procréer (entourer une réponse) : Oui Non
- Résultats du test de grossesse avant traitement (entourer une réponse) : Positif Négatif
- Date du test de grossesse avant traitement :

Confirmation par le patient/la patiente

Mon médecin m'a expliqué les risques pour un enfant à naître ou pour un nourrisson exposé à *Erivedge*[®] pendant la grossesse ou pendant l'allaitement. Il / elle a répondu à toutes mes questions concernant ces risques et comment les prévenir.

Nom du patient/de la patiente (en majuscules) :

Signature du Patient/de la patiente :

Date :

Confirmation par le médecin ou le professionnel de santé

J'ai expliqué au patient nommé _____ (ou au parent ou représentant légal si le patient présente un handicap mental) les risques du traitement par *Erivedge*[®], y compris les risques liés à l'exposition d'un enfant à naître/ou d'un nourrisson pendant la grossesse et l'allaitement. J'ai demandé au patient (et au parent ou représentant légal si le patient présente un handicap mental) s'il/elle avait des questions sur le traitement, et j'ai répondu de mon mieux à ces questions.

Nom du médecin ou professionnel de santé :

Signature du médecin ou professionnel de santé :

Date :

**VEUILLEZ CONSERVER LE DOCUMENT ORIGINAL SIGNÉ
 ET EN REMETTRE UNE COPIE AU PATIENT**

Les professionnels de santé doivent confirmer que ce formulaire d'accord de soin et de contraception est complété pour tout nouveau patient prenant *Erivedge*[®] dans le portail internet de prévention de la grossesse (<http://ppg.roche.fr>).

Approbation ANSM : Février 2017 -version 2.0

CALENDRIER DES TESTS DE GROSSESSE

Femmes en âge de procréer

- Le prescripteur et le pharmacien doivent **OBLIGATOIREMENT** s'assurer que la durée entre la date de réalisation du test et la délivrance du traitement n'excède pas 7 jours.

Avant l'instauration du traitement :	Résultat du test de grossesse <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	Date du test de grossesse ____ ____ ____ ____	Signature du Médecin
---	--	--	-----------------------------

Date du prochain rendez-vous	Date du prochain test de grossesse	Résultat du test de grossesse	Date effective du test de grossesse	Signature du Médecin	Date de délivrance et cachet du Pharmacien
____ ____ ____ ____	____ ____ ____ ____	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	____ ____ ____ ____		____ ____ ____ ____
____ ____ ____ ____	____ ____ ____ ____	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	____ ____ ____ ____		____ ____ ____ ____
____ ____ ____ ____	____ ____ ____ ____	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	____ ____ ____ ____		____ ____ ____ ____
____ ____ ____ ____	____ ____ ____ ____	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	____ ____ ____ ____		____ ____ ____ ____
____ ____ ____ ____	____ ____ ____ ____	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	____ ____ ____ ____		____ ____ ____ ____
____ ____ ____ ____	____ ____ ____ ____	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	____ ____ ____ ____		____ ____ ____ ____
____ ____ ____ ____	____ ____ ____ ____	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	____ ____ ____ ____		____ ____ ____ ____
____ ____ ____ ____	____ ____ ____ ____	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	____ ____ ____ ____		____ ____ ____ ____

Annexe 12: Questionnaire distribué aux équipes officielles

QUESTIONNAIRE ANONYME

Actuellement en 6^{ème} année de Pharmacie à la faculté de Grenoble, je réalise ma thèse sur les molécules tératogènes dont la délivrance en pharmacie nécessite la présentation d'un accord de soins. Je diffuse ce questionnaire pour mieux connaître les connaissances et les pratiques des équipes officielles sur le sujet. L'objectif n'est pas d'aller chercher les réponses mais de répondre avec vos propres connaissances, cocher la case ? si vous ne savez pas. Votre participation à ce questionnaire me sera d'une grande aide et un dépliant vous sera communiqué en échange afin de vous aider à respecter la réglementation (assez complexe !) et de lutter contre l'exposition des femmes enceintes à ces molécules.

- Vous êtes ? Pharmacien titulaire Pharmacien adjoint Préparateur(rice) Etudiant (année :
- Vous avez obtenu votre diplôme il y a ? Moins de 10 ans Entre 10 et 20 ans Plus de 20 ans
- Vous travaillez ? Milieu urbain Milieu péri urbain Milieu rural Code postal ?

I-Généralités sur l'effet tératogène

- Une molécule est qualifiée de tératogène si elle entraîne ?
 - Une diminution de la fertilité
 - Une atteinte de la croissance ou de la maturation fonctionnelle des organes en place
 - Des malformations congénitales
 - ?
- La période de la grossesse où le risque tératogène est important est :
 - le 1^{er} trimestre le 2^{ème} trimestre le 3^{ème} trimestre Tous les trimestres sont à risque ?
- Si une femme enceinte est exposée à une molécule tératogène, les effets tératogènes seront observés dans :
 - presque 100% des cas environ 50% des cas environ 25% des cas ?
- La principale cause des malformations chez les nouveaux nés est :
 - génétique l'exposition in utero à des médicaments inconnue l'alcool ?
- D'après vous, parmi les médicaments cités ci-dessous, lesquels sont tératogènes ? les AINS les AVK
 - le méthotrexate certains antiépileptiques Le lithium le misoprostol (Cytotec®) Aucun

II-Les molécules tératogènes à dispensation réglementée en officine

Concernant la délivrance de l'isotrétinoïne (Acnétrait, Procuta, Curacné...) dans l'acné sévère :	Vrai	Faux	?
La prescription initiale doit être faite par un dermatologue quel que soit le sexe du patient			
La durée maximale de prescription est limitée à 1 mois quel que soit le sexe du patient			
Le renouvellement peut être fait par un médecin généraliste uniquement pour les hommes			
Le délai de présentation de l'ordonnance est de 7 jours quel que soit le sexe du patient			
Les femmes en âge de procréer doivent débuter une contraception dès le début du traitement			
Un test de grossesse négatif dans les 3 jours précédant la prescription doit être présenté au pharmacien tous les mois lors de la délivrance pour les femmes en âge de procréer			
Le test de grossesse demandé peut être un test urinaire			
Les femmes en âge de procréer doivent présenter leur carnet patient avec l'accord de soins et de contraception signé à chaque délivrance à leur pharmacien qui le remplit			
Connaissez-vous d'autres molécules/spécialités soumises à la même réglementation ?			
Concernant la délivrance de l'acide valproïque (Dépakine) dans l'épilepsie et ses dérivés (Dépakote, Dépakide) dans les troubles bipolaires ?	Vrai	Faux	?
La prescription initiale est réservée à un médecin spécialiste quel que soit le sexe du patient			
La durée maximale de prescription est limitée à 1 mois pour les femmes en âge de procréer			
Le renouvellement peut être fait par un médecin généraliste quel que soit le sexe du patient			
La délivrance par le pharmacien pour les femmes en âge de procréer nécessite la présentation de l'ordonnance initiale et de l'accord de soins et de contraception signé			
Lors de la délivrance, les femmes en âge de procréer devront présenter à leur pharmacien un test de grossesse négatif mensuel			

Concernant la délivrance du mycophénolate (Cellcept et Myfortic) dans la prévention des rejets de greffe	Vrai	Faux	?
La délivrance par le pharmacien nécessite la présentation d'une ordonnance hospitalière datant de moins de 1 an quel que soit le sexe du patient			
La durée maximale de prescription est limitée à 1 mois pour les femmes en âge de procréer			
Le renouvellement peut être fait par un médecin généraliste uniquement pour les hommes			
Il est recommandé aux hommes d'utiliser un préservatif en raison du risque du passage de la molécule dans le liquide séminal			
Lors de la délivrance les femmes en âge de procréer devront présenter leur accord de soins			
Lors de la délivrance, les femmes en âge de procréer devront présenter à leur pharmacien un test de grossesse négatif mensuel			

III-En pratique à l'officine

• Quelles sources d'informations connaissez et/ou consultez-vous pour les molécules tératogènes et leur délivrance ?

.....

• Prenez-vous le temps de vérifier que toutes les conditions de prescription et de délivrance soient bien respectées lors de chaque délivrance ?

Toujours Presque toujours Parfois Jamais

• Avez-vous une aide/alerte dans votre logiciel officinal pour la délivrance de ces molécules ? Oui Non

Si oui, quel est le nom de votre logiciel ?

• Avez-vous déjà été confronté(e) à un non-respect de ces conditions ? OUI NON

Si oui, comment avez-vous géré la délivrance (appel prescripteur, refus de délivrance...) ?

.....

• A votre avis, quels sont les freins à l'application de ces conditions ?

- Manque de communication par les autorités sanitaires
- Manque de formation pendant nos études sur le sujet
- Leur non-respect en amont par les prescripteurs et/ou les patients
- Leur complexité selon la molécule délivrée
- Le manque de temps au comptoir

Autre :

• Comment améliorer le respect de ces conditions réglementaires lors de leur délivrance en officine ?

- Présentation d'un carnet patient systématiquement avec toutes les informations nécessaires à la délivrance
- Prescription sur une ordonnance spécifique avec l'accord de soins inclus
- Réserver la délivrance uniquement aux pharmaciens
- Création d'un système d'alerte dans le logiciel de l'officine

Autre :



Depuis le 16 avril 2017, un nouveau décret oblige les industriels à apposer un pictogramme sur le conditionnement externe des médicaments à effet tératogène ou fœtotoxique.

Avez-vous entendu parler de cette nouvelle mesure ? Oui Non

Si oui, par quelle source d'information (internet, revue, média...) ?

Que pensez-vous de cette nouvelle mesure ?

.....

Je vous remercie de votre participation !! N'hésitez pas à me faire part de vos remarques ou suggestions ci-dessous :

BIBLIOGRAPHIE

1. Pillon F, Marinier F. Guide de prescription chez la femme enceinte. 2ème édition. Vernazobres-Grego; 2012.
2. Caulin C. VIDAL Recos - Recommandations en pratique- 185 stratégies thérapeutiques. 6ème édition. VIDAL France; 2015.
3. Marpeau L. Traité d'obstétrique. Elsevier Masson; 2010.
4. Bayot D, Faron G. Pharmacologie pour les sages femmes. 2ème édition. Deboeck; 2014.
5. Bellet F, Joannet B, Marsille F, Mounier G, Guy C, Beyens M-N. Médicaments et grossesse : ce que doit savoir le pharmacien d'officine. 2013;(529):18-25.
6. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [Cité 8 sept 2016]; Disponible sur : <http://lecrat.fr/>
7. Arduini D, Giacomello F. Tératologie et utilisations des médicaments au cours de la grossesse. In: Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Elsevier Masson; 2002. Page 8.
8. Item 20: Prévention des risques fœtaux- Médicaments et grossesse [Internet]. [Cité 11 sept 2016]; Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item20_4/site/html/cours.pdf
9. Pons G, Cabrol D, Tournaire M. Les traitements médicamenteux du fœtus. Springer-Verlag; 1996.
10. Briançon-Marjollet A. Le placenta : structure, physiologie et physiopathologie [Internet]. 2016; Disponible sur : http://effilearn.ujf-grenoble.fr/learn/bp_learn/formation/biblio.php
11. Le passage transplacentaire des médicaments | Académie nationale de médecine [Internet]. [cité 5 déc 2016]; Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/publication100036020/>
12. Roustit M. Médicaments et grossesse [Internet] 2014 ; Disponible sur : http://effilearn.ujf-grenoble.fr/learn/bp_learn/formation/biblio.php
13. Leduc, Louise. Les risques de l'automédication chez la femme enceinte [Internet]. 2014 [cité 3 sept 2016]; Disponible sur: <http://pepите-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/7266bd8d-4916-427b-8203-6225d4db7d5f>
14. Vial T, Jonville-Béra A. Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque. Elsevier Masson; 2012.
15. Menzinger S, Laffite E. Thalidomide. Dans: Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Elsevier Masson; 2015.
16. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. Histoire de la pharmacovigilance. J. Société Fr. Pharmacol. Thérapeutique 2015;6.
17. Serreau R. Tératologie et utilisation des médicaments au cours de la grossesse. Dans: Encyclopédie Médico-chirurgicale. Elsevier Masson; 2011.

18. Evaluation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 sept 2016]; Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/(offset)/1)
19. Rouzès A, Jonville-Béra A-P. Revue Thérapie Isotrétinoïne et grossesse : bilan français de 25 années de suivi. 2013;(69):53-63.
20. M Saint-Jean, Dreno B. Acné. Dans: Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Elsevier Masson; 2016. Page 13.
21. Société française de dermatologie. Disponible sur: <http://reco.dermato-sfd.org/fr/acné/évaluation>
22. Société française de Dermatologie. PRISE EN CHARGE DE L'ACNÉ « TRAITEMENT DE L'ACNÉ PAR VOIE LOCALE ET GÉNÉRALE » - Texte des recommandations [Internet]. 2015; Disponible sur: <http://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/label-recommandations-acne-post-college-54ac60356d1b9584a71ccaac92cf3724.pdf>
23. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL [cité 23 janv 2017]; Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
24. ANSM. Questions/Réponses à propos de l'isotrétinoïne orale [Internet]. 2015; Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6db6daaa7b5797f8320db36d161a7adf.pdf
25. HAS. Avis de la commission de transparence- Isotrétinoïne [Internet]. 2016; Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT14787_CURACNE_PIS_RI_Avis2_CT14787.pdf
26. ANSM. Etude sur le respect des recommandations relatives aux tests de grossesse du programme de prévention des grossesses de l'isotrétinoïne orale en France [Internet]. 2015; Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/>
27. ANSM, CPAM, Mezzarobba M, Weill A, Ricordeau P. Étude de cohorte sur le respect des conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine chez les femmes en âge de procréer durant la période 2007 à 2012. [Internet]. 2014; Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6306f3ba1914189c5801ac6d45ae3e56.pdf
28. Netgen. Eczéma chronique des mains : traitements conventionnels et nouveautés [Internet]. Rev. Médicale Suisse [cité 9 janv 2017]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-335/Eczema-chronique-des-mains-traitements-conventionnels-et-nouveautes>
29. HAS. Avis de la commission de la transparence-Toctino. 2016; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15291_TOCTINO_PIS_EPI_Avis2_CT15291.pdf
30. Turton JA, Willars GB, Haselden JN, Ward SJ, Steele CE, Hicks RM. Comparative teratogenicity of nine retinoids in the rat. *Int J Exp Pathol* 1992;73(5):551-63.
31. ANSM. Brochure d'information destinée aux hommes traités par isotrétinoïne orale. 2015; Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9eeba4b0277f55f0dd3b1f221b8948f9.pdf

32. ANSM. Brochure d'information destinée aux femmes traitées par isotrétinoïne orale. 2015; Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9eeba4b0277f55f0dd3b1f221b8948f9.pdf
33. La Revue Prescrire - Tous les articles en Une ' « Rétinoïdes cutanés : attention au risque tératogène », 1er décembre 2016 [Internet]. [cité 5 déc 2016]; Disponible sur: <http://www.prescrire.org/fr/3/31/52623/0/NewsDetails.aspx>
34. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal Effect on Psoriasis in Pregnancy and Post Partum. Arch Dermatol 2005;141(5):601-6.
35. Schmutz J-L, Bégon E, Parier J. Actus JDP: Traitements du psoriasis, quelles précautions pendant la grossesse ? [Internet]. 2014; Disponible sur: <http://www.sfdermato.org/media/image/upload-editor/files/Traitement-du-psoriasis.pdf>
36. ANSM. Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale. 2015, Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/66a221c0ae5d5d2a8cf31490d4f42f97.pdf
37. ANSM, CPAM, Mezzarobba M, Weill A, Coste J, Raguideau F, et al. Conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine (Soriatane®) chez les femmes en âge de procréer : Étude d'impact du renforcement de la réglementation [Internet]. 2017; Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a3ba09e06768e9a82175b2c23d8c7192.pdf
38. Maison P. Compte rendu de séance : Réunion du comité technique de pharmacovigilance (CT012016053). Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f39cbcb91bb7ad3c79781ca8660ac932.pdf
39. HAS - Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. Avis n°2 de la commission de la transparence : Valproate de sodium [Internet]. 2016; Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14583_DEPAKINE-MICROPAKINE_PIS_RI_Avis2_CT14583.pdf
40. Chastel X, Essid A, Lesteven P. Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium par l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2015-094R.pdf>
41. Gabamimétiques indirects par augmentation de la synthèse et inhibition de la recapture : acide valproïque [Internet]. www.pharmacorama.com2017; Disponible sur: <http://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-gabaergique-glutaminergique/gabamimetiques-indirects/>
42. ANSM. Médicaments contenant du valproate et dérivés - Guide à destination des médecins prescripteurs- Version 1 [Internet]. 2015; Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/(offset)/0)
43. ANSM, Caisse nationale de l'Assurance Maladie. Synthèse : exposition in utero à l'acide valproïque et aux traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures en France [Internet]. 2017; Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Malformations-congenitales-chez-les-enfants-exposes-in-utero-au->

valproate-et-aux-autres-traitements-de-l-epilepsie-et-des-troubles-bipolaires-
CommuniqueNAMTS-avril2017.pdf

44. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244 - 52.
45. HAS, ANSM. Fiche mémo : alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie [Internet]. 2015; Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2579748/fr/alternatives-a-l-acide-valproique-chez-les-filles-adolescentes-femmes-en-age-de-procreer-et-femmes-enceintes-ayant-un-trouble-bipolaire-ou-une-epilepsie
46. Drouadaine A. Valproate dans les troubles bipolaires : contre-indiqué chez la femme enceinte dès demain. Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/170706-valproate-dans-les-troubles-bipolaires-contre-indique-chez-la-femme-enceinte-des-demain.html>
47. Acide valproïque et femmes enceintes : des années perdues. *Rev Prescrire* 2016;36(390):308.
48. ANSM, CPAM. Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 - Résultats de l'étude observationnelle sur les données du SNIIRAM [Internet]. 2016; Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_etude_utilisation_vpa_24.08_version_def.pdf
49. Touraine M. Spécialités pharmaceutiques comprenant de l'acide valproïque (Dépakine et dérivés) - [Internet]. 2016; Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/specialites-pharmaceutiques-comprenant-de-l-acide-valproique-depakine-r-et>
50. Marquet P. Mycophénolate mofétil et mycophénolate sodique : deux médicaments ou deux formes galéniques ? *Lett Pharmacol* 2014;18(2):45 -9.
51. Agence de la biomédecine. Combien de personnes attendent un organe? [Internet]. Disponible sur: <https://www.dondorganes.fr>
52. HAS. Avis de la commission de la transparence-Myfortic [Internet]. 2016; Disponible sur: <http://www.has-sante.fr>
53. HAS. Avis de la commission de transparence : Cellcept [Internet]. 2014; Disponible sur: <http://www.has-sante.fr>
54. Résumé du rapport européen public d'évaluation relatif au Cellcept à l'intention du public [Internet]. European Medicines Agency; 2015. Disponible sur: <http://www.ema.europa.eu/>
55. Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. *Transplantation* 2009;87(6):785 -94.
56. ANSM, Laboratoires Roche et Novartis. Mycophénolate mofétil et sodique : guide pour les professionnels de santé - risque de tératogénicité [Internet]. 2016; Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mycophenolate-mofetil-CellCept-R-et-generiques-et-mycophenolate-sodique-Myfortic-R->

risque-important-de-teratogenicite-Diffusion-d-un-materiel-educationnel-et-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-Lettre-aux-professionnels-de-sante

57. Hourmant M. La grossesse après une transplantation rénale [Internet]. Disponible sur: <http://soc-nephrologie.org/>
58. Saarikoski S, Seppälä M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115(8):1100-6.
59. Thervet E. Grossesses sous immunosuppresseurs : cinquante ans d'expérience. *Mini Rev Médecine Reprod Gynécologie Endocrinol* 2013;15(2):170-80.
60. ANSM. Mycophénolate mofétil (CellCept®), ses génériques et Mycophénolate sodique (Myfortic®) : Risque important de tératogénicité - Nouvelles mesures de prévention de la grossesse pour les femmes et les hommes [Internet]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/>
61. ANSM, Laboratoires Roche et Novartis. Mycophénolate mofétil et mycophénolate sodique : guide pour les patients- informations sur les risques pour l'enfant à naître [Internet]. 2016; Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/>
62. ANSM. Mycophénolate mofétil (CellCept® et ses génériques) et mycophénolate sodique (Myfortic®) : Risque important de tératogénicité - Mise à disposition d'un matériel éducationnel et modification des conditions de prescription et de délivrance [Internet]. 2016; Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/>
63. Drouadaine A. Mycophénolate : il faut demander l'accord de soins. Disponible sur : <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/170314-mycophenolate-demandez-l-accord-de-soins.html>
64. Pons C, Goulemot S. Programme de prévention de la Grossesse Erivedge (PPG) : La dispensation par le pharmacien. 2015;
65. Société française de dermatologie. Les carcinomes : cancers de la peau [Internet]. *Derm.-INFO2015*; Disponible sur: http://dermato-info.fr/article/Cancers_de_la_peau_les_carcinomes
66. HAS. Avis de la commission de la Transparence : Erivedge [Internet]. 2013; Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1721873/fr/erivedge-vismodegib-antineoplasique
67. Laboratoire ROCHE. Annexe 1 : Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2013; Disponible sur : http://www.roche.fr/pharma/traitements-medicaux-innovants/nos_produits/Erivedge.html
68. La Revue Prescrire. Vismodégib : 3 ans après l'AMM, toujours pas d'évaluation comparative, et un profil d'effets indésirables toujours préoccupant. 2016;36(395):653.
69. Laboratoire ROCHE. Erivedge® - Programme de Prévention de la Grossesse : informations destinées aux patients traités par Erivedge®. 2013;
70. OMÉDIT Haute Normandie, CHU Rouen. Fiche ERIVEDGE professionnels de santé [Internet]. 2013; Disponible sur: http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/erivedge_fiche_prof_juin2016.pdf
71. Ordre national des pharmaciens. Meddispar [Internet]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/>

72. Patrick Maison. Compte rendu de séance du Comité technique de Pharmacovigilance - CT012016023 [Internet]. 2016; Disponible sur:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ba63e84fef265d1eb5a6f068485ee3ec.pdf
73. La Revue Prescrire. Femmes enceintes et médicaments : les sources documentaires. 2013;33(358):592.
74. La revue Prescrire. Faire face à une exposition à un médicament par méconnaissance de la grossesse ou du danger. 2013;33(358):589.
75. Cazneuve B, Tourraine M. Décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits [Internet]. 2017. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/4/14/AFSP1704383D/jo/texte>



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

**LES MOLÉCULES TÉRATOGÈNES NÉCESSITANT LA PRÉSENTATION D'UN ACCORD DE SOINS ET DE
CONTRACEPTION LORS DE LEUR DISPENSATION EN OFFICINE**

RÉSUMÉ : Les molécules tératogènes nécessitant la présentation d'un accord de soins et de contraception lors de leur dispensation en officine sont les rétinoïdes, l'acide valproïque et ses sels, le mycophénolate ainsi que le vismodegib. Après un rappel de quelques généralités sur le risque tératogène, cette thèse présente les données pré-cliniques et les malformations recensées chez les enfants exposés pour chacune de ces molécules. Il est également proposé une conduite à tenir en cas d'exposition pendant la grossesse et les alternatives thérapeutiques possibles en cas de découverte ou de désir de grossesse pour éviter un arrêt ou un changement brutal de traitement qui pourrait avoir de graves conséquences pour la mère et l'enfant à naître. Enfin, l'ensemble des mesures de minimisation du risque tératogène mises en place par les autorités sanitaires et notamment les conditions de prescription et de délivrance sont abordées et leur impact évalué par le nombre de grossesses encore exposées. En pratique, ces mesures ne sont pas toujours bien connues et respectées comme le montrent les résultats du questionnaire distribué en officine. Cette thèse s'achève donc par l'élaboration et la diffusion d'un dépliant destiné aux équipes officinales reprenant des notions de base sur le risque tératogène mais surtout toutes les informations nécessaires pour sécuriser la dispensation de ces molécules au comptoir. Ce dépliant a été réalisé dans le but d'aider les officinaux à participer activement à la lutte contre l'exposition d'une grossesse à une molécule tératogène.

MOTS CLÉS : Médicaments, Grossesse, Tératogène, Accord de soins, Contraception, Réglementation, Officine, Dispensation

FILIÈRE : Officine