HAL
open science

Médicaments tératogènes au cours de la grossesse : Dépakine® et Isotrétinoïne

Thomas Letrillard

To cite this version:

Thomas Letrillard. Médicaments tératogènes au cours de la grossesse : Dépakine® et Isotrétinoïne. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02025147

HAL Id: dumas-02025147

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02025147v1

Submitted on 19 Feb 2019

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE UFR DE PHARMACIE

THESE POUR
LE DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 25 mai 2018

Par

LETRILLARD Thomas

MEDICAMENTS TERATOGENES AU COURS DE LA GROSSESSE : DEPAKINE® ET ISOTRETINOÏNE

JURY

Président : **Mme BALTORA-ROSSET Sylvie**, Professeur d'Université

Membres : **Mr CHILLON Jean-Marc**, Pharmacien Praticien Hospitalier
Mme AZEMA Christine, Pharmacien

Thèse n° :

A mon directeur de Thèse le professeur Mr Jean-Marc CHILLON

Pharmacien, Praticien Hospitalier dans le service Pharmacologie Clinique au CHU d'Amiens

Je tiens tout d'abord à vous remercier d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de faire partie de mon jury. Merci pour vos conseils et votre *rigueur* tout au long de ce travail.

Veuillez trouver l'expression de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

A ma présidente de jury Mme Sylvie BALTORA-ROSSET

Professeur à l'UFR de pharmacie d'Amiens,

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse. Veuillez trouver l'expression de ma gratitude.

A Mme Christine AZEMA

Pharmacien Titulaire à la pharmacie Azéma à Chauny.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de juger ainsi mon travail et mes compétences.

Un grand merci pour votre présence tout au long de mes 6 années d'études, de votre gentillesse et votre écoute. Trouvez ici le témoignage de ma profonde considération et de ma gratitude.

A ma mère

Je tiens à te dire un grand merci pour ta présence et ton soutien tout au long de mes études. Tu as su être présente, disponible et me conseiller.
Merci maman

A mon père

Qui m'a toujours soutenu durant mes études

A ma grand-mère

Tu as été présente depuis mon plus jeune âge et pour cela je tiens en t'en remercier. Tu as une très grande place dans ma vie, nous avons partagé de nombreux bons moments ensemble qui resteront gravés

A mon frère

En travaillant tout est possible. Donne-toi les moyens

A Sylvie, Smaïl et Kenza

Merci pour votre présence et de votre soutien

A Sufyan

Nos premières années ont été difficiles mais tu as su te rattraper par la suite ! Encore merci pour ta disponibilité pendant mon cursus

A ma famille

Pour le soutien permanent qu'elle m'a apporté tout au long de mes études

A ma chérie

Merci de me supporter et de ton soutien quotidien

A mes amis

Avec toute mon affection

SOMMAIRE

LEXIQUE : 9

INTRODUCTION 10

PREMIERE PARTIE : LES MEDICAMENTS AU COURS DE LA GROSSESSE 12

A. DE LA CONCEPTION AU NOURRISSON 13

1. FECONDATION ET EMBRYOGENESE 13
   1.1 Fécondation 13
   1.2 Période embryonnaire 14
   1.3 Période fœtale 14

B. LES MALFORMATIONS CONGENITALES 15

1. RAPPEL 15
2. MALFORMATIONS 16
   2.1 *Malformations majeures 16*
   2.2 Malformations secondaires 19

C. ANOMALIES AU COURS DU DEVELOPPEMENT 20

1. LES DIFFERENTS RISQUES 20
   1.1 Risque préconceptionnel 20
   1.2 Période péri-implantatoire (0 au 14éme jours de grossesse après la fécondation) 20
   1.3 Période embryonnaire (14éme à 60émé jour) 20
   1.4 Période foetale (60éme jour à l'accouchement) 21
   1.5 Risque néonatal 22

D. PHARMACOCINETIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE 25

1. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES 25
   1.1 Absorption 25
   1.2 Distribution 26
   1.3 Métabolisme 26
   1.4 Elimination 27

E. PLACENTA 27

1. STRUCTURE 27
2. FONCTIONS DU PLACENTA 29
   2.1 Fonction respiratoire 29
   2.2 Fonction nutritive 29
   2.3 Fonction excrétrice 30
   2.4 Fonction endocrine 30
   2.5 Fonction immunitaire 31
   2.6 Fonction protectrice 32

DEUXIEME PARTIE : DEUX MEDICAMENTS TERATOGENES : DEPAKINE® ET L'ISOTRETINOÏNE 33

A. MEDICAMENTS TERATOGENES 34

1. ANTIEPILEPTIQUES 34
1.1 Rappel historique 34
1.2 Classification des antiépileptiques 34
2. DEPAKINE® (VALPROATE DE SODIUM) 35
2.1 Structure chimique 35
2.2 Présentation 36
2.3 Indications 37
2.4 Posologie 37
2.5 Action pharmacologique 38
2.6 Pharmacocinétique 38
2.7 Effets indésirables 39
2.8 Interactions médicamenteuses 39
2.9 Contre-indication 40
2.10 Malformations congénitales 40
2.11 Atteintes fonctionnelles graves 41
3. RETINOÏDES 45
3.1 Isotrétinoïne 45
3.2 Structure chimique 45
3.3 Présentation 48
3.4 Indications 49
3.5 Posologie 49
3.6 Action pharmacologique 49
3.7 Pharmacocinétique 49
3.8 Effets indésirables 50
3.9 Interactions médicamenteuses 51
3.10 Contre-indications 51
3.11 Malformations congénitales 51

TROISIEME PARTIE : LEGISLATION 55

A. EVOLUTION DE LA LEGISLATION 56

1. ISOTRETINOÏNE 56

1.1 Première reforme 57

1.2 Deuxième reforme 59

1.3 Troisième mesure 59

1.4 Quatrième mesure 60

1.5 Cinquième mesure 61

1.6 Sixième mesure 62

1.7 Dernière mesure 62

2. VALPROATE DE SODIUM 63

2.1 Première mesure 64

2.2 Deuxième mesure 65

2.3 Dernière mesure : 65

CONCLUSION 66

BIBLIOGRAPHIE : 67

Lexique

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ANSM	: Agence nationale de Sécurité du médicament
AVP	: Acide Valproïque
GABA	: Acide γ-Aminobutyrique
GPA	: Alpha Glycoprotéine Acide
HCG	: Hormone Chorionique Gonadotrophique
QI	: Quotient Intellectuel
SNC	: Système nerveux Central

Introduction

Tout au long de la grossesse, la mère et le fœtus sont indissociables. Ils partagent les mêmes mécanismes physiologiques et les mêmes métabolites, de sorte que tout médicament administré à la mère peut avoir des répercussions aussi bien sur le fœtus que, par la suite, sur le nouveau-né. Pendant longtemps, le placenta était considéré comme une « barrière placentaire » protégeant le fœtus de l'environnement. En fait, il est maintenant établi que le placenta n'a pas de rôle de barrière : il présente une perméabilité sélective et imparfaite face aux médicaments. Le passage transplacentaire des médicaments de la mère au fœtus est tributaire de leurs propriétés physicochimiques, de facteurs maternels et du fœtus. Ainsi, le fœtus, malgré la présence d'une certaine protection, reste vulnérable aux médicaments pris par la mère.

Dans les années 60, la catastrophe concernant le thalidomide a marqué les esprits. Cette molécule, agent tératogène, a provoqué de nombreuses malformations graves et des phocomélies chez les nouveau-nés. A partir de cette période, de nombreuses études systématiques de tératogenèse ont été réalisées pour éviter qu'un pareil désastre ne se reproduise.

L'effet tératogène d'un médicament ou d'une substance est une notion qui effraie. Par définition, « tératogène », se dit de toute substance qui, administrée à la femme enceinte, induit l'apparition de malformations et/ou de dysfonctionnements congénitaux pouvant entrainer la mort du fœtus.

Actuellement, il existe sur le marché de nombreux médicaments considérés comme médicaments tératogènes. La Dépakine® et l'isotrétinoïne sont deux médicaments ayant un fort potentiel tératogène et qui sont au cœur des préoccupations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM anciennement AFSSAPS). Ces deux molécules sont très largement utilisées dans le traitement de l'épilepsie et l'acné sévère malgré leurs effets indésirables tant sur le plan tératogène que sur le plan psychologique. Depuis de nombreuses années, l'ANSM a donc décidé de mettre en place une surveillance renforcée. Cette surveillance renforcée a conduit à de nombreuses réformes sur la prescription, la délivrance et le résumé des caractéristiques du produit de la Dépakine® et l'isotrétinoïne.

Nous allons, dans un premier temps, nous pencher sur les différents stades de la grossesse et les anomalies que peuvent subir chacun de ces stades. Dans un second temps, nous parlerons des deux médicaments choisis et de leurs puissants effets tératogènes : Dépakine® et isotrétinoïne. Enfin, pour conclure, nous ferons un point sur la législation.

Première partie :

Les médicaments au cours de la grossesse

A. De la conception au nourrisson

1. Fécondation et embryogénèse (1–4)

L'ensemble des processus chronologiques ayant lieu avant la naissance d'un enfant est la fécondation, la période embryonnaire, et la période fœtale.

1.1 Fécondation

La fécondation consiste en la rencontre et la fusion du gamète male, le spermatozoïde, et du gamète femelle, l'ovule. Ce processus, qui dure environ une semaine, aboutit à la fabrication d'un zygote. (Fig. 1)

La fécondation comprend cinq étapes :

- contact des deux gamètes et pénétration du spermatozoïde dans l'ovocyte ;
- formation des deux pronucléus contenant chacun les 23 chromosomes ;
- migration des pronucléus ;
- première mitose de segmentation ;
- formation de deux blastomères de taille différente = zygote.

La fécondation a donc pour conséquence la formation d'un zygote diploïde (46 chromosomes pour l'homme) avec une variation de l'espèce du fait de la recombinaison génétique.

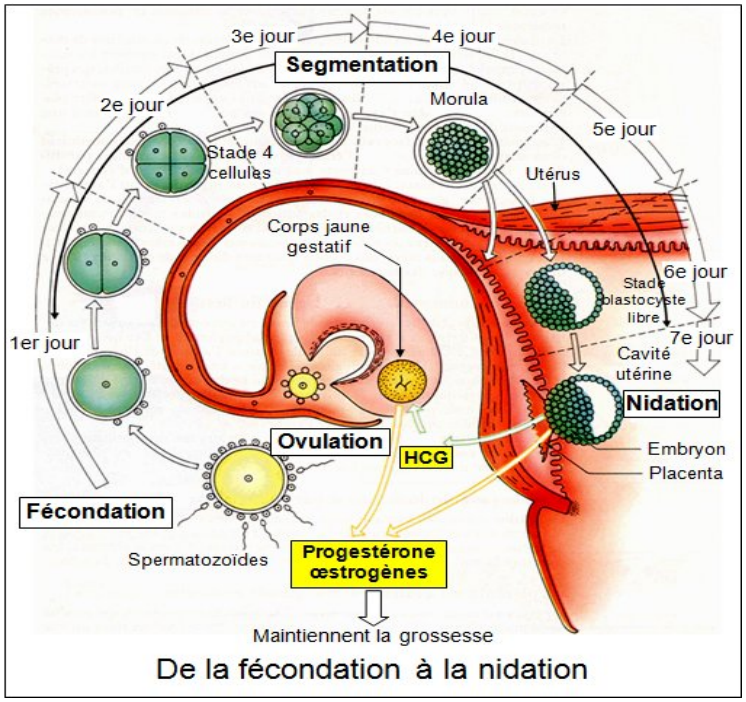


Fig. 1 : Fécondation

(Source : https://www.bio-top.net/Schemas/Fecondation_nidation.jpg)

1.2 Période embryonnaire

La période embryonnaire couvre la période allant du zygote jusqu'à la fin du 2éme mois de grossesse. Cette période est caractérisée par le passage de l'œuf fécondé à l'embryon. Dés la troisième semaine de développement, les trois feuillets permettant le développement des différents organes et systèmes du corps (endoblaste, ectoblaste et mésoblaste) sont en place. Les trois feuillets se différencient et donnent naissance :

- pour l'endoblaste au système digestif ;
- pour l'ectoblaste à l'épiderme et au tissu nerveux ;
- pour le mésoblaste aux autres tissus et organes.

Le deuxième mois est caractérisé par l'organogenèse et la morphogenèse. A la fin de la période embryonnaire, les modifications externes sont en cours, avec un aspect morphologique externe qui devient plus familier. La période embryonnaire est très importante pour la suite du développement de l'enfant.

1.3 Période fœtale

La période fœtale va du troisième mois au neuvième mois de la grossesse. C'est à partir du troisième mois que l'embryon prend le nom de fœtus. Cette période est caractérisée par :

- la croissance rapide du corps ;
- la maturation des organes ;
- le développement du placenta.

Une caractéristique de cette croissance fœtale est la croissance différentielle de la tête, du tronc et des membres. Pendant cette période, le fœtus grandit et grossit avec augmentation de la taille les quatre premiers mois et augmentation du poids les trois derniers mois.

La régulation de la croissance et de la maturation fœtale dépend de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux :

- hormones fœtales (insuline, grownth hormone (GH), …) ;
- hormones placentaires (human growh hormone, lactogène placentaire) ;
- état maternel (âge, maladie, carence alimentaire, prise de médicaments, ...).

B. Les malformations congénitales

1. Rappel (5)

- Le chromosome se trouve dans le noyau de la cellule, et est constitué en majeure partie d'ADN et de protéine. L'information génétique est répartie sur les 46 chromosomes (23 paires) constituant le génome humain. Ils proviennent de la mère et du père, chacun apportant 23 chromosomes. Les 22 premières paires sont appelées « autosomes » et la 23ème paire est celle qui détermine le sexe de l'enfant. Il y a deux sortes de chromosomes X et Y. Les femmes présentent une paire de X, mais l'un des chromosomes X est inactivé au hasard ne laissant qu'un chromosome X actif dans chaque cellule. (Fig. 2)
- L'ADN (acide désoxyribonucléique) se présente sous forme d'une double hélice et a pour unité de base le nucléotide. Chaque nucléotide est constitué d'une base azotée purique : adénine, thymine, guanine et cytosine, d'un sucre à cinq carbones, désoxyribose et d'un phosphate sur le carbone 5'. L'ordre dans lequel se succèdent les nucléotides le long du brin d'ADN définit la séquence de ce brin. C'est cette séquence qui porte l'information génétique. Cette séquence est structurée en gènes, support de l'information génétique, transmis des cellules mères aux cellules filles. Le gène correspond à une information génétique particulière qui code une protéine unique. (Fig. 2)

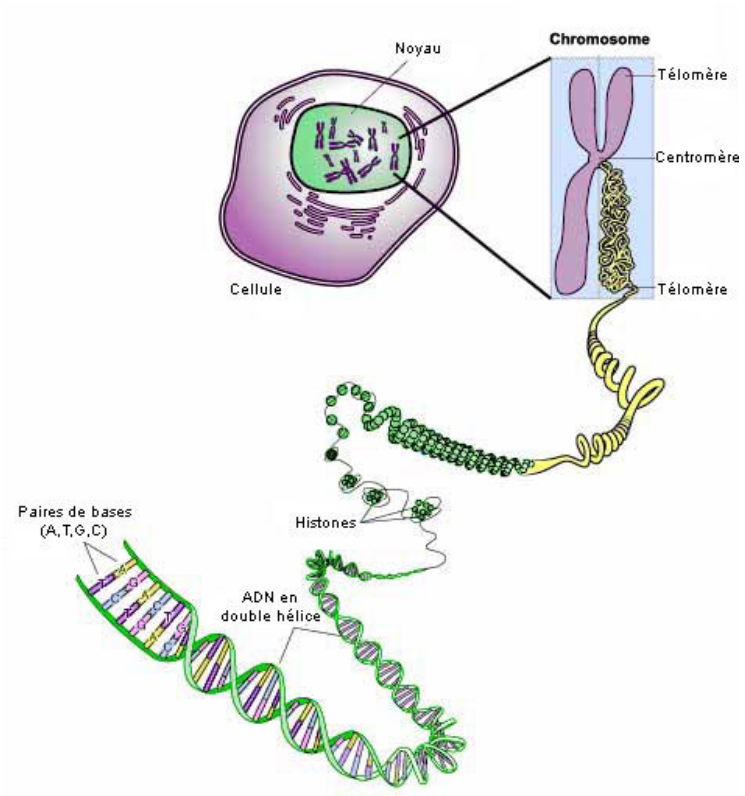


Fig. 2: Chromosome, AND et gène

(Source :https://sites.google.com/site/svtblaye/cours-de-c-bantegnies/classe-de-seconde/l-adn-une-moleculeinformative)

2. Malformations

En fonction des facteurs, les malformations peuvent avoir plusieurs conséquences qui sont la mort fœtale *in utero*, des malformations, un retard de croissance intra-utérine ou des perturbations fonctionnelles qui ne sont pas visibles.

Il y a deux types de malformations : les malformations « majeures » et les malformations « mineures ». Les malformations « majeures » ont une conséquence sur la santé de l'individu tandis que les malformations « mineures » qui sont beaucoup moins fréquentes (environ 15%) n'ont pas de conséquence sur la santé de l'individu (exemples : taches cutanées, malformation de l'oreille externe (microties, ...)

2.1 *Malformations majeures* (2,5)

Les malformations majeures peuvent se manifester par des anomalies morphologiques/structurales pendant le développement de l'organe. Le plus souvent, une intervention chirurgicale est nécessaire pour y remédier. Elle représente 2% des malformations congénitales dont au moins 5% sont liées à une cause médicamenteuse.(6) Ces malformations proviennent d'une anomalie génétique qui se produit pendant la méiose. Les différentes mutations possibles sont les mutations chromosomiques (aneuploïde et anomalie de structure) et les mutations génétiques (monofactorielles et multifactorielles). (Tableau 1)

Les *mutations chromosomiques*, majoritairement accidentelles, ne se transmettent pas à la fratrie. Ces mutations chromosomiques sont :

- la mutation aneuploïdie (anomalie de nombre) : elle résulte d'une non-disjonction chromosomique pendant la gamétogenèse (méiose I ou II) ou après la fécondation. Elle conduit à une monosomie (présence d'un seul chromosome) ou trisomie (présence doublée d'un des deux chromosomes) (ex : trisomie 21, 13 et 18, ...).

Cette mutation peut impliquer tous les chromosomes, néanmoins des syndromes chromosomiques distincts n'ont été identifiés qu'avec un nombre limité d'entre eux. La plupart des aneuploïdes sont incompatibles avec la survie de l'œuf et aboutissent à des fausses couches spontanées précoces.

- l'anomalie de structure : il peut y avoir des cassures de chromosome lors de l'interphase. Ces cassures vont mettre en marche les processus de réparation de l'ADN lors de la phase S. Les anomalies de structure sont, en fait, des erreurs dans la réparation de l'ADN.

Elles peuvent rester équilibrées ou réaliser des trisomies ou des monosomies partielles (plus ou moins bien tolérées, selon la nature et la quantité de gènes impliqués). Les anomalies équilibrées (inversion ou translocations réciproques) sont le plus souvent sans traduction sur le phénotype de l'individu porteur. Elles perturbent l'appariement chromosomique lors de la méiose.(2)

Les différentes mutations géniques possibles, sont des mutations monofactorielles ou multifactorielles.

- Maladies monofactorielles

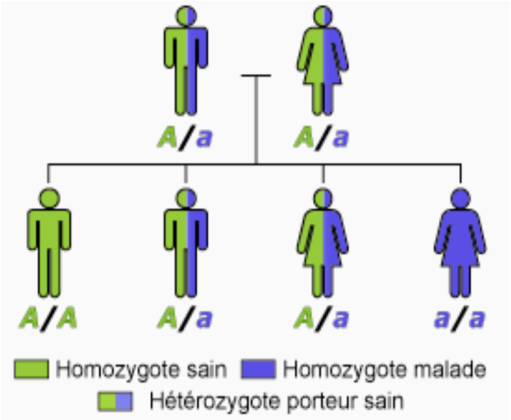
Les anomalies d'un gène créent des mutations monogéniques transmissibles. Les mutations monogéniques peuvent être familiales ou se créer à la suite d'une erreur de réplication de l'ADN au moment de la méiose ou de la mitose. Le risque d'apparition de la maladie chez le sujet porteur de la/les mutation(s) dépend de la nature récessive ou dominante, autosomique ou gonosomique de la mutation.

Les mutations géniques sont :

- mutations récessives autosomiques, c'est la maladie de l'état homozygote. Les gènes responsables sont localisés sur les autosomes. De plus, deux allèles mutés du gène doivent être présents pour que la maladie se manifeste. Les malades sont homozygotes pour le gène en cause et les hétérozygotes sont sains. (Fig. 3)
- mutations dominantes autosomiques, c'est la maladie de l'état hétérozygote. Le gène en cause est porté par un autosome et la présence d'un seul allèle muté suffit pour que la maladie se manifeste. La mutation peut être héritée ou s'installer *de novo*. (Fig. 4)
- mutations des gonosomes, les mutations du chromosome X peuvent être dominantes ou récessives. La question de la dominance ou de la récessivité ne se pas pose pour les hommes car ils sont hémizygotes (ils ne possèdent qu'un seul exemplaire du chromosome X). Les mutations dominantes sont létales chez le fœtus de sexe masculin. Elles sont responsables d'un excès de fausses couches de fœtus de sexe masculin.

Les mutations récessives du chromosome X sont fréquentes et définissent les maladies de l'état hémizygote. Seuls les garçons hémizygotes peuvent exprimer la maladie. Les filles sont des porteuses saines, généralement protégées par l'inactivation du chromosome X.

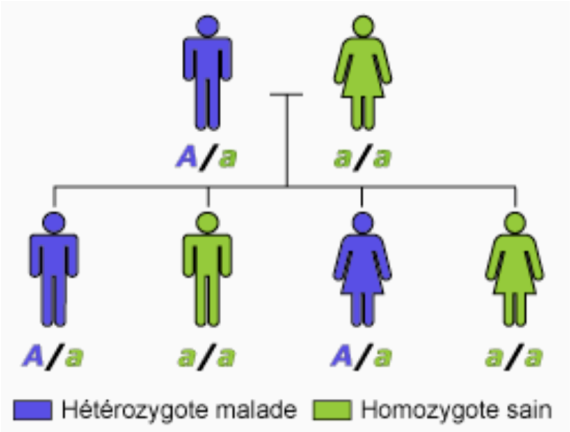
Les mutations du chromosome Y peuvent interférer avec le déterminisme sexuel et la spermatogénèse.



A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 25%

Fig. 3 : Mutation autosomique récessive

(Source : http://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/ExternData/InfoTransmission-Dreamweaver/Transmission.pdf)



A chaque grossesse,
le risque que l'enfant soit malade est de 50%

Fig. 4 : Mutation autosomique dominante

(Source : http://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/ExternData/InfoTransmission-Dreamweaver/Transmission.pdf)

- Maladies multifactorielles

Il s'agit d'affections héréditaires attribuées à l'effet additif de plusieurs gènes interagissant avec un ou plusieurs facteurs de l'environnement :

- mutations ou délétion de l'ADN mitochondrial ;
- méthylation de l'ADN, phénomène épigénetique qui contrôle l'inactivation du chromosome X et des gènes soumis à l'empreinte.

Les malformations majeures peuvent intervenir aussi bien sur le système nerveux central, cardiovasculaire, gastro-intestinales, génito-urinaire, ...

2.2 Malformations secondaires

Les malformations secondaires sont des malformations dont l'origine est liée à des facteurs environnementaux. Ces facteurs sont nombreux : agents infectieux, irradiation, facteurs paternels, anomalies maternelles et médicaments (agent tératogène). Les agents tératogènes agissent sur les cellules, les tissus ou interférent avec les interactions tissulaires. (Tableau 1)

Pour ce type de malformation, l'atteinte du fœtus va dépendre d'un certain nombre de facteurs :

- du génotype de l'embryon ;
- de l'organisme maternel (génotype et phénotype) ;
- du stade de développement lors de l'exposition sachant qu'entre la 3^{éme} et 8^{éme} semaine de développement, la sensibilité est importante ;
- de la dose et de la durée d'exposition.

Tableau 1 : Causes des malformations congénitales
(Livre : Embryologie humaine de la molécule à la clinique de Encha-Razavi et Escudier)

Causes	Fréquence (%)
Génique	6,5
Chromosomique	6
Exogène	6,5
Multifactorielle	20
Inconnue	60

C. Anomalies au cours du développement

Pendant la grossesse, il y a différentes périodes de développement, embryonnaire et fœtale (comme vu précédemment), qui peuvent présenter un risque pour l'enfant. Un risque est également possible avant même la conception de l'enfant (risque préconceptionnel) et à la fin de l'accouchement (risque néonatal). (Fig.7)

1. Les différents risques (7–9)

1.1 Risque préconceptionnel

Certains médicaments pris avant la conception de l'enfant peuvent être encore dans l'organisme maternel en raison d'une demi-vie d'élimination qui est longue. Ainsi, tous les médicaments pris par une femme la semaine avant la conception représentent un risque potentiel pour le futur enfant en fonction de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et notamment de leur demi-vie. Pour les femmes ayant une pathologie chronique avec un traitement au long au cours, l'accumulation du médicament dans l'organisme et le temps de demi-vie sont des facteurs de risque important pour le futur enfant.
Pour minimiser au maximum le risque préconceptionnel, il faut encourager les femmes à programmer leur grossesse et se rendre chez leur gynécologue pour une consultation prénatale.

1.2 Période péri-implantatoire (0 au 14^{éme} jours de grossesse après la fécondation)

Au cours de cette période, l'œuf devenu blastocyste va s'implanter dans la muqueuse utérine. Les échanges entre la mère et l'embryon sont pauvres. Cette période péri-implantatoire est caractérisée par la « loi du tout ou rien ». Lorsque l'embryon est exposé à un médicament, soit il y a mort de l'embryon, soit aucun effet sur l'embryon. Les échanges étant assez faibles avec la mère, le risque d'une intervention d'un agent exogène sur l'embryon est donc faible.

1.3 Période embryonnaire (14^{éme} à 60^{émé} jour)

Au cours de cette période a lieu l'organogenèse : les cellules se multiplient et se différencient pour former les différents organes de l'enfant. (Fig. 5) C'est pendant cette période que le risque tératogène est présent et très dangereux pour l'enfant.

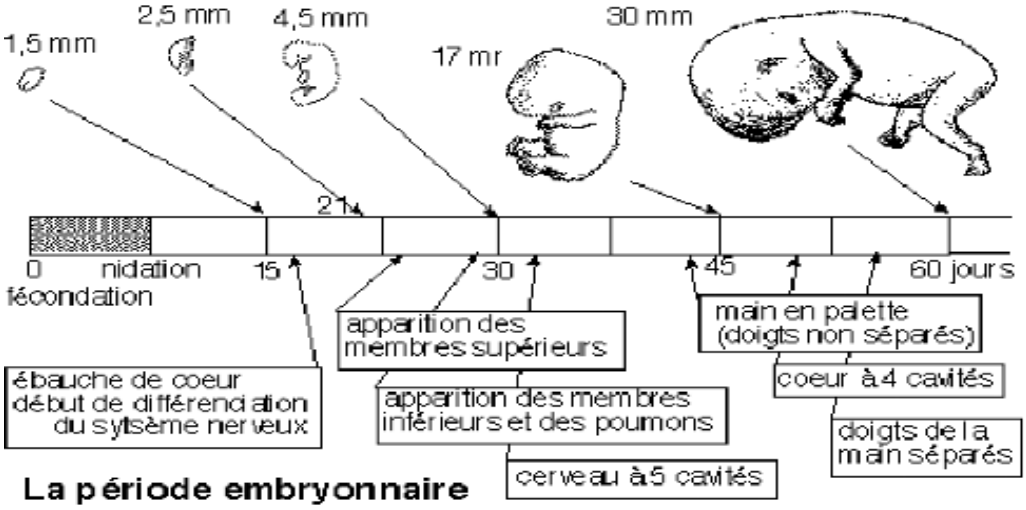


Fig. 5 : Chronologie de l'organogenèse pendant la période embryonnaire

(Source: http://passeport.univlille1.fr/site/terminologie_medicale/genlegende/Fonc_reproduction.htm)

L'organogenèse suit une chronologie précise. Chaque organe a donc un moment où il est le plus vulnérable à un éventuel agent tératogène. Ainsi, le cœur sera plus vulnérable entre le 15^{éme} et le 25^{éme} jour, le système nerveux central (SNC) entre le 20^{éme} et 40^{éme} jour, et les membres entre le 21^{éme} et 36^{éme} jour de grossesse.

Les médicaments tératogènes le sont pour un organe précis et non pas pour tous les organes du fœtus (ex : thalidomide qui cible les membres, le lithium qui cible le cœur, ...). Par conséquent, à partir du moment où l'organe s'est mis en place, l'agent tératogène (médicament) agissant sur cet organe ne peut plus interférer pour occasionner une malformation.

1.4 Période foetale (60^{éme} jour à l'accouchement)

C'est la période qui correspond à la phase de maturation et de développement des différents organes qui ont été créés pendant la période embryonnaire. (Fig. 6) Le risque tératogène diminue et il y a donc moins de risque de malformation. En revanche, des risques d'altérations fonctionnelles des organes et de retard de croissance sont possibles en fonction de la toxicité de l'agent. Par exemple, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont maintenant formellement contre-indiqués à partir de la 24^{éme} semaine d'aménorrhée car ils entrainent une toxicité rénale et/ou cardiaque qui peut être irréversible voir même fatale pour le bébé.

Au niveau cardiaque, il y a constriction partielle ou totale du canal artériel pouvant être à l'origine d'une insuffisance cardiaque, une atteinte de l'arbre cardio-pulmonaire, … et au niveau rénal, une oligo ou anamnios, oligurie ou anurie ...

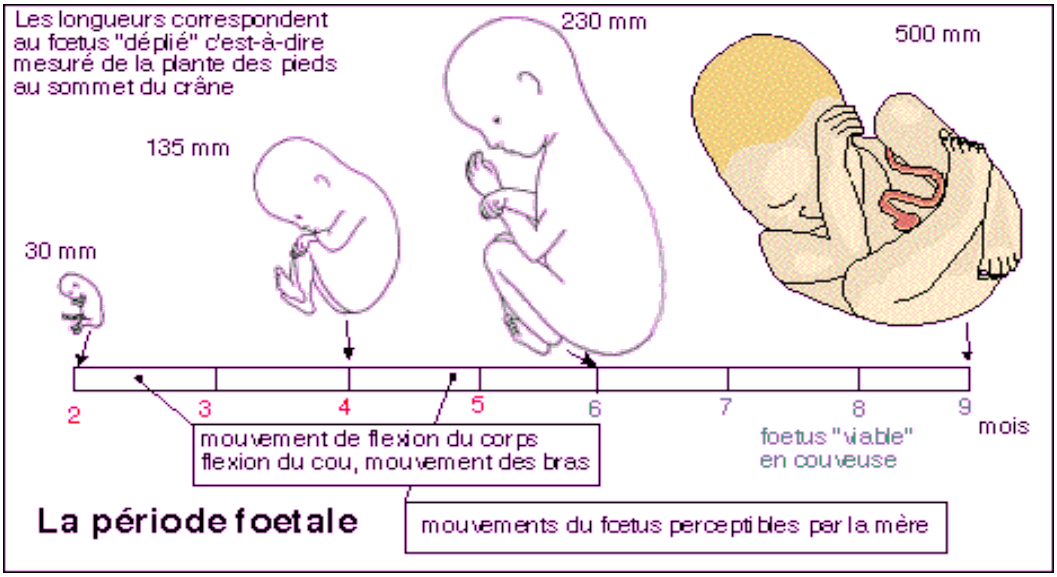


Fig. 6 : Chronologie de l'organogenèse pendant la fœtale

(Source : http://passeport.univlille1.fr/site/terminologie_medicale/genlegende/Fonc_reproduction.htm)

1.5 Risque néonatal

A la fin de la grossesse, un éventuel traitement maternel n'expose plus à un risque malformatif mais peut avoir quand même une répercussion sur la santé du nouveau-né : c'est ce qui est dénommé un risque foeto-toxique.

En effet, la majorité des médicaments passe le placenta qui est une zone d'échanges entre la mère et son enfant. Au fur et à mesure de la grossesse, le passage des molécules est facilité par une diffusion passive et active (glycoprotéine P (P-gp), BCRP, ...). A l'exception, des molécules à poids moléculaires élevés (ex : insuline, héparine, ...) toutes les autres molécules sont susceptibles de passer la barrière placentaire.

Alors que pendant la grossesse, le fœtus est totalement dépendant de l'organisme de la mère aussi bien pour les apports (nutriments et dioxygène) que pour l'élimination (dioxyde de carbone et déchets métaboliques) , à la naissance, le nouveau-né devient autonome malgré l'immaturité des organes excréteurs. Les médicaments absorbés par la mère ou utilisés pendant l'accouchement auront donc une demi-vie augmentée chez le nouveau-né avec un risque pour ce dernier d'être imprégné par la molécule pendant plusieurs jours. Les symptômes néonataux qui en résultent sont le plus souvent transitoires et se manifestent par les effets pharmacologiques attendus et/ou les effets indésirables du médicament.

Le risque dépend du médicament et du temps d'exposition. Certaines pathologies antérieures à la grossesse nécessitent un traitement qui peut avoir un retentissement néonatal. Par exemple, une exposition à un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine en fin de grossesse peut avoir comme conséquence un « syndrome de sevrage » (hypotonie, hypertension artérielle pulmonaire,...). Ce syndrome peut être résolu grâce à la prise en charge par l'équipe médicale.

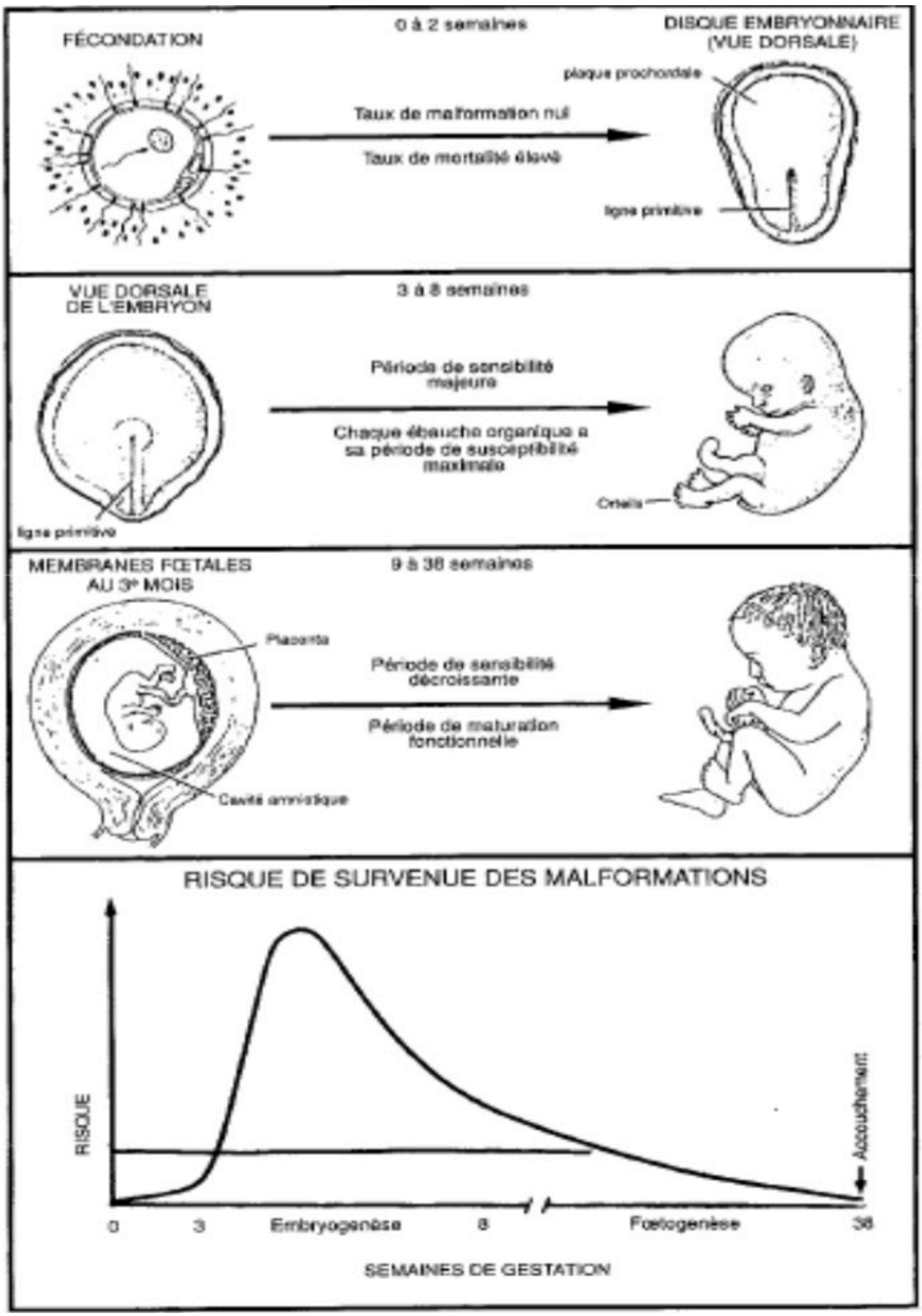


Fig. 7 : Période de sensibilité aux agents tératogènes

(Livre : 8e édition Embryologie médicale de Sadler et Langman)

D. Pharmacocinétique chez la femme enceinte

Au cours de la grossesse, des modifications physiologiques ainsi que pharmacocinétiques ont lieu. Ces modifications ont des répercussions possibles sur les paramètres régissant l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments.

1. Propriétés pharmacocinétiques (10–16)(12–16)

1.1 Absorption

Au cours de la grossesse, la motilité du gros intestin diminue. Il en résulte une augmentation de la durée du transit. Il y a par conséquent plus de temps pour l'absorption des médicaments et donc une augmentation de leur biodisponibilité.

Le pH gastrique est également modifié surtout au premier et deuxième trimestre de la grossesse. En effet, il y a une diminution d'environ 40% de la sécrétion de protons, ce qui augmente le pH de l'estomac. Cette augmentation du pH gastrique peut influencer la solubilité et la résorption des médicaments qui dépendent du pH gastrique. Ainsi, les médicaments qui sont des bases faibles seront moins ionisés et donc plus rapidement absorbés lorsque le pH est moins acide. De plus, la vidange et la motilité gastrique sont ralenties, entrainant une élévation de la dégradation des médicaments instables en milieu acide avec, par conséquent, une diminution de leur biodisponibilité.

L'augmentation du débit sanguin pendant la grossesse joue également un rôle en augmentant l'absorption par les autres modes de résorptions (cutanée, muqueuse et respiratoire notamment).

Enfin, la femme enceinte présente une hyperventilation pulmonaire, à prendre en compte pour l'ensemble des médicaments inhalés. En effet, le temps nécessaire pour atteindre la circulation générale est réduit et la concentration plasmatique est augmentée entraînant un effet plus grand.

1.2 Distribution

La distribution est une étape clé pour le devenir du médicament dans l'organisme. Chez la femme enceinte, le volume plasmatique est augmenté de prés de 50% de même que l'eau corporelle (plus de 8 litres). Cette augmentation est surtout due au placenta, fœtus, liquide amniotique, …

L'augmentation de ces différents espaces a une répercussion sur la distribution des médicaments plus particulièrement les médicaments hydrosolubles. En effet, ces derniers ont un petit volume de distribution et une faible affinité pour les tissus (ex : céphalosporines, aminosides, ...), ce qui peut réduire leurs concentrations plasmatiques pendant la grossesse.

Au cours de la grossesse, il est observé une diminution de la concentration plasmatique de certaines protéines dont l'albumine notamment à partir du 2^{éme} trimestre (diminution de 20-30%). Il en résulte une diminution des sites de liaisons protéiques pour les médicaments avec donc une augmentation de la fraction libre (la partie active) du médicament. Ainsi les effets thérapeutiques des médicaments liés aux protéines plasmatiques augmentent de manière significative, voire, parfois, dangereuse. De même, seuls les médicaments non liés pouvant passer les membranes, une augmentation de la fraction libre des médicaments suite à une diminution de la concentration en protéines plasmatiques induit une augmentation du passage transplacentaire.

En revanche, les concentrations de l'alpha-glycoprotéine acide (alpha GPA) sont très peu diminuées chez la mère. Ce transporteur des composés lipophiles basiques ou neutres est une protéine qui se lie avec les médicaments basiques, entrainant une augmentation des concentrations libres des médicaments basiques (ex : béta bloquants, antidépresseurs tricycliques, …).

Chez la femme enceinte, les graisses du corps s'accumulent sous forme de dépôts sous cutanés principalement au cours des deux premiers trimestres d'où l'augmentation du volume de distribution de certaines substances liposolubles.

1.3 Métabolisme

Le métabolisme des médicaments est essentiellement hépatique et joue un rôle important dans l'élimination de nombreux médicaments. Ce métabolisme hépatique dépend de nombreux facteurs parmi lesquels il est retrouvé le débit sanguin hépatique et la liaison aux protéines plasmatiques.

Il fait intervenir les cytochromes P450 et conduit à la production de métabolites issus des transformations enzymatiques.

Le métabolisme des médicaments pendant la grossesse subit des variations continues, dépendant du stade de la grossesse et de l'équilibre hormonal. Les œstrogènes ont un effet cholestatique qui peut prolonger le temps d'élimination de certains médicaments.

La progestérone sécrétée au cours de la 14^{éme} semaine d'aménorrhée, a une action inhibitrice sur les enzymes ce qui réduit les transformations et augmente l'efficacité du médicament.

1.4 Elimination

L'élimination des médicaments se fait soit par la voie urinaire, soit par la voie biliaire.

L'élimination par voie urinaire augmente pendant la grossesse. Dès le début de la grossesse, le débit sanguin rénal augmente, passant de 100 à 700 ml/min, afin de s'adapter aux différents compartiments (fœtal et placentaire). Ceci entraine une majoration de l'élimination des médicaments dont l'élimination par la voie rénale est prépondérante.

L'élimination par la voie biliaire peut diminuer pendant la grossesse, les deux principales hormones sécrétées par la femme enceinte agissant sur la vésicule biliaire. Les œstrogènes et la progestérone ont chacune des actions sur la vésicule biliaire (cholestatique et hypotonique), ce qui provoque une diminution de l'excrétion biliaire.

E. Placenta

Le placenta est un organe unique et éphémère qui connecte l'embryon à la mère. Il s'agit d'une véritable zone d'échange entre la mère et le fœtus. Il apparaît dès la nidation du blastocyste dans l'utérus.

1. Structure

A terme, le placenta mesure entre 16 et 20 cm de diamètre, avec une épaisseur de 4 et 5 cm en son centre et un poids moyen de 500 grammes (1/6 du poids du nouveau-né). Il est composé d'une face maternelle et d'une face fœtale, endroit où s'insère le cordon ombilical. (Fig. 8)

Le placenta se compose de trois parties. La partie la plus externe, la plaque basale, est rattachée à la paroi utérine et est traversée par de nombreux vaisseaux.

La partie la plus interne, la plaque choriale, est en contact avec la cavité amniotique. C'est le lieu d'implantation du cordon ombilical. Entre ces deux plaques, se trouvent la chambre intervilleuse et les villosités choriales. L'ensemble de ces villosités forme une arboraison qui constitue une zone d'échange importante.

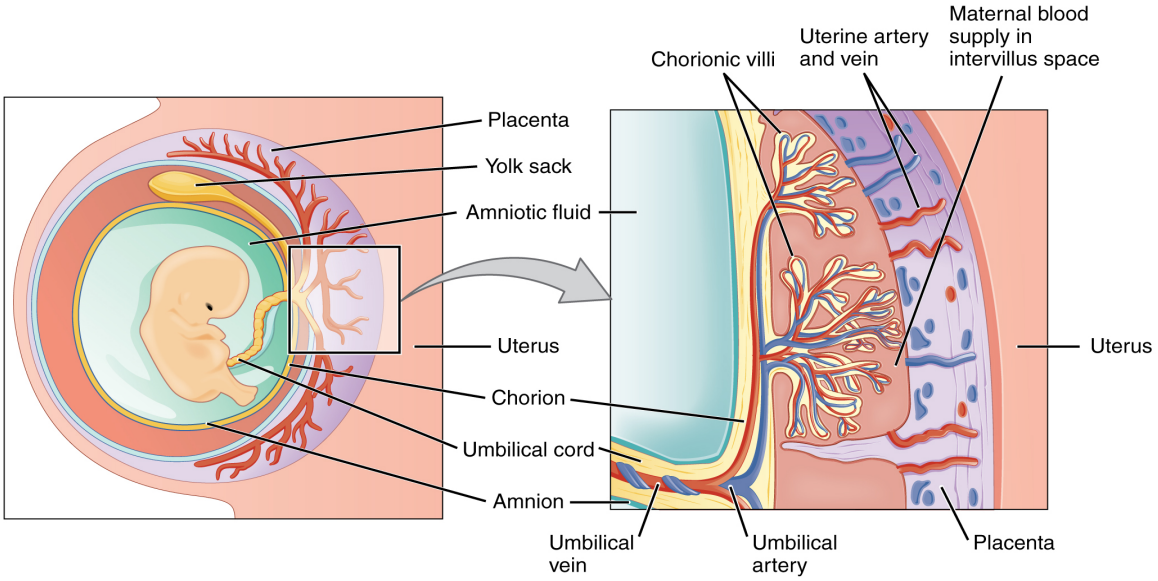


Fig. 8 : Structure du placenta
(Source : https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/28-2-embryonic-development/)

Le cordon ombilical est un cordon qui mesure environ 50 à 60 cm. Il contient la gelée de Wharton où baignent les deux artères ombilicales et la veine ombilicale reliant le fœtus à la mère. (Fig. 9) Il possède un rôle de transmetteur entre le placenta et le fœtus.

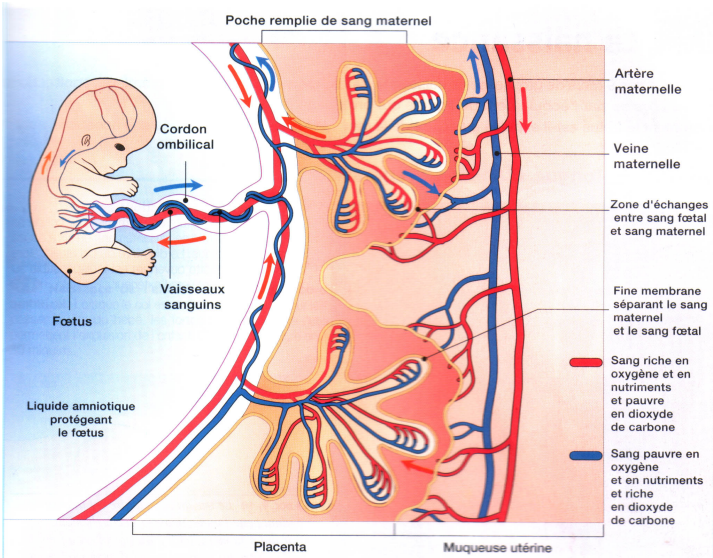


Fig. 9 : L'ensemble des vaisseaux du cordon ombilical
(Source : http://m.20-bal.com/pravo/1677/index.html)

2. Fonctions du placenta (7,17,18)

Le placenta présente plusieurs fonctions importantes pour l'organisme maternel et fœtal avec une fonction respiratoire, nutritive, excrétrice, endocrine et immunitaire.

2.1 Fonction respiratoire

Le placenta a un rôle de « poumon fœtal » avec une efficacité 15 fois moindre qu'un vrai poumon. Cependant, la grande surface d'échange permet d'y pallier. Le sang oxygéné arrive par le sang maternel et le dioxyde de carbone ressort par le sang artériel ombilical. L'oxygénation du fœtus est facilitée par la forte affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et par les différences de concentration et de pression partielle de l'oxygène. Cet échange placentaire se fait par diffusion passive.

2.2 Fonction nutritive

Les nutriments sont indispensables pour la croissance du fœtus et pour compenser ses pertes énergiques. L'apport de l'eau et des électrolytes se fait par diffusion simple dans le sens d'un gradient osmolaire. Les échanges sont croissants jusqu'à la 35^{éme} semaine (3,5 litres/jour) puis décroissent jusqu'au terne de la grossesse (1,5 litres/jour).

Le glucose est la principale source d'énergie pour le fœtus. La glycémie du fœtus est dépendante de la glycémie de la mère et équivaut au 2/3 de la glycémie maternelle. Le fœtus possède la capacité de synthétiser et de stocker le glycogène pour assurer les besoins locaux en glucose (glycogénolyse).

Les lipides, triglycérides et phospholipides sont dégradés au niveau du placenta qui synthétise de nouvelles molécules lipidiques. Le cholestérol maternel est nécessaire pour le fœtus après transformation au niveau du placenta qui le stocke et l'utilise dans ses synthèses. Le placenta et le foie fœtal, ainsi que les tissus fœtaux extra-hépatiques sont le siège d'une synthèse active d'acides gras, synthèse qui se fait à partir des glucides. Seuls les acides gras essentiels (acide linoléique, ...) qui ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme doivent être apportés par l'alimentation maternelle. Ils sont très importants pour le développement du système nerveux central de l'enfant.

Les protéines ne passent pas la barrière placentaire car elles sont trop grosses. L'épithélium villositaire assure la désintégration des chaînes protéiques de la mère en acides aminés. Les acides aminés et les peptides passent par transport actif et permettent ainsi au fœtus d'assurer sa propre synthèse protéique.

La transferrine est une autre protéine importante qui transporte du fer au fœtus. Il existe des récepteurs spécifiques pour cette protéine à la surface du placenta, permettant son transport actif au niveau du tissu fœtal.

Seules les vitamines hydrosolubles traversent la membrane placentaire et les vitamines liposolubles (A, D, E et K) ont une concentration faible, d'où la nécessité d'une supplémentation.

2.3 Fonction excrétrice

Le fœtus produit aussi des déchets tels que l'urée, la créatinine, l'acide urique et le dioxyde de carbone. Ils sont exportés dans la circulation maternelle pour être ensuite éliminés.

2.4 Fonction endocrine

Le placenta est une glande endocrine polyvalente, produisant des hormones stéroïdiennes et protéiques nécessaires pour l'organisme maternel. Il prend le relais du corps jaune à partir du 3^{éme} mois de grossesse. Les différentes synthèses d'hormones sont réalisées à partir de précurseurs maternels et fœtaux.

Les 2 hormones stéroïdes produites par le placenta sont la progestérone et les oestrogènes. La progestérone commence à être produite par le placenta à partir du cholestérol circulant maternel à partir de la 10^{éme} semaine. Cette hormone est indispensable au maintien de la grossesse car elle garde le myomètre au repos.

A partir de la 12^{éme} semaine l'augmentation d'oestriol nécessite la participation du fœtus. Il y a alors une collaboration entre le fœtus et le placenta définissant le terme d'unité foeto-placentaire.

Les principales hormones protéiques sont l'hormone chorionique gonadotrophique (HCG), l'hormone chorionique somatomammotrophique (HCS) appelée aussi l'hormone placentaire lactogène, l'hormone placentaire de croissance humaine (HPGH), …

L'HCG est produite par le syncytiotrophoblaste. Elle possède une sous-unité alpha commune à toutes les hormones glycoprotéiques et une sous-unité béta spécifique. Présente dès le 8^{éme} jour, elle permet le diagnostic précoce de la grossesse grâce à la sous-unité béta spécifique. Sa concentration est très forte en début de grossesse (pic vers la 10^{éme} semaine) puis diminue pour atteindre un plateau vers le 4^{éme} mois, plateau qui est maintenu jusqu'au terme de la grossesse.

L'HCS est également synthétisé par le syncytiotrophoblaste. Elle est présente dès la 5^{éme} semaine de grossesse dans le sang maternel avec une concentration croissante jusqu'au terme de la grossesse. Elle agit sur la croissance fœtale, en augmentant le glucose disponible chez la mère par le biais d'une insulinorésistance. Elle prépare également les glandes mammaires à la lactation.

L'HPGH, tout comme les 2 hormones précédentes, est aussi synthétisé par le syncytiotrophoblaste. Elle remplace l'hormone de croissance hypophysaire à partir de la 10^{éme} -12^{éme} semaine. Elle influence le développement du placenta en régulant la production d'insuline like growth factor 1 (IGF1) maternel pour qu'il n'y ait pas de trop grande variation du taux du glucose lors de la nutrition fœtale.

2.5 Fonction immunitaire

La grossesse est une greffe semi-allogénique : la moitié des protéines d'histocompatibilités (HLA) vont être identiques à ceux de la mère et l'autre moitié se met en place à partir des informations génétiques amenées par le père. La tolérance immunitaire est permise car le syncytiotrophoblaste n'exprime pas de protéine HLA au niveau de l'interface placentaire et car les sécrétions placentaires sont capables de bloquer les lymphocytes T cytotoxiques maternels.

Au cours du 3^{éme} trimestre de grossesse, les immunoglobulines (Ig) sont normales chez la mère sauf pour les IgG qui vont fortement diminuer. En effet, le passage vers le fœtus est de plus en plus important pour lui conférer une protection contre les agents pathogènes (rougeole, tétanos, ...) contre lesquelles la mère est immunisée. Cette protection est courte et transitoire (environ 6 mois), d'ou la nécessité d'une vaccination lors des premiers mois de la vie de l'enfant.

2.6 Fonction protectrice

Le placenta est une barrière de protection imparfaite. En effet, certains éléments ont la capacité de la traverser et d'autres non.

L'alcool, les drogues, les parasites (toxoplasmose), les bactéries (pneumocoques, streptocoques, ...) et les virus (VIH, rubéole, herpès simplex, cytomégalovirus, ...) peuvent passer aisément le placenta et causer des dommages très importants pour le fœtus (retard de développement, malformation des organes, ...). Par contre, le placenta a un véritable rôle de protection pour le fœtus envers certains agents pathogènes tels que le bacille de Koch (tuberculose) par exemple.

Deuxième partie :

Deux Médicaments tératogènes : Dépakine® et l'isotrétinoïne

A. Médicaments tératogènes

De nombreux médicaments ont un pouvoir tératogène (anticoagulants, neuroleptiques, antiépileptiques, rétinoïdes, ...). J'ai choisi de traiter plus particulièrement deux médicaments tératogènes : un antiépileptique : la Dépakine® et un rétinoïde : l'isotrétinoïne. En effet, ces deux molécules sont revenues sur le devant de la scène au cours de l'année.

1. Antiépileptiques

1.1 Rappel historique (19)

En 1857, Locock remarque une réduction du nombre de crises chez les épileptiques recevant du bromure de potassium (KBr) qui était utilisé comme antispasmodique. Il n'y aura pas mieux pour traiter l'épilepsie avant 1912 date à laquelle Hauptmann propose d'utiliser le phénobarbital comme traitement. Par la suite, d'autres molécules ont été développées comme phénytoïne (1938), dione (1946), succinimide (1957), carbamazépines (1962) et valproate de sodium (1967). A partir de 1990, l'arsenal thérapeutique pour traiter l'épilepsie s'est encore enrichi permettant de définir deux familles, antiépileptiques de première génération et antiépileptiques de deuxième génération.

1.2 Classification des antiépileptiques (19,20)

Les antiépileptiques sont donc classés en deux familles, antiépileptiques de première génération et antiépileptiques de deuxième génération. Les antiépileptiques de deuxième génération se distinguent des premiers car ils présentent moins de risques d'interactions médicamenteuses de type inductions ou inhibitions enzymatiques. (Tableau 2)

Tableau 2 : Classification des antiépileptiques

(Source :https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels)

Première génération	Deuxième génération
Phénobarbital (1912)	Vigabatrine (1990)
Phénytoïne (1938)	Felbamate (1994)
Primidone (1952)	Gabapentine (1995)
Ethosuximide (1960)	Lamotrigine (1996)
Carbamazépine (1962)	Tiagabine (1997)
Valproate de sodium (1967)	Topiramate (1998)
	Oxcarbazépine (2001)
	Lévétiracétam (2003)

2. Dépakine® (valproate de sodium) (21–24)

L'activité antiépileptique de ce composé a été découverte par hasard. Il a fallu plusieurs années pour faire reconnaître par la communauté scientifique internationale qu'il s'agissait bien d'un traitement antiépileptique.

2.1 Structure chimique

La structure chimique de la Dépakine® est celle d'un acide gras ramifié composé de huit carbones (Fig. 10). De ce fait, le médicament entre en compétition avec les acides à chaines moyennes car leurs configurations sont très proches.

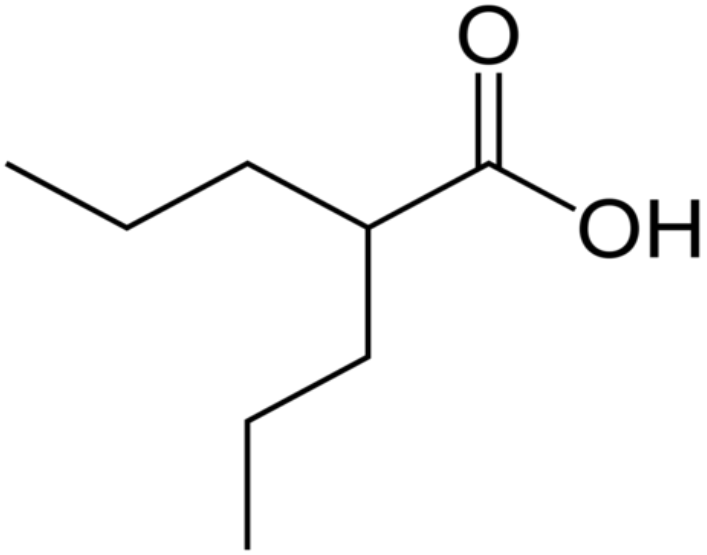


Fig. 10 : Acide valproïque (acide 2-propylpentanoique) ou divalproate de sodium
(Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_valproïque#/media/File:Valproic-acid-2D-skeletal.png)

2.2 Présentation

Plusieurs spécialités existent, Dépakine®, Dépakine Chrono® et Micropakine Lp®. La Dépakine® est commercialisée sous différentes formes :

Dépakine® :

- comprimés 200 mg et 500 mg
- sirop à 57,64 mg/ml flacon de 150 ml avec seringue pour administration orale
- solution buvable à 200 mg/ml flacon de 40 ml avec seringue pour administration orale
- injectables IV 400mg/4mL

Dépakine Chrono® :

- comprimés à libération prolongée 500 mg

Micropakine Lp® :

- granulés à libération prolongée 100, 250, 500, 750 et 1000 mg

2.3 Indications

Chez l'adulte, l'acide valproïque est utilisée soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique avec pour indications :

- traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut ;
- traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire ;
- traitement de troubles bipolaires (psychose maniacodépressive) ;
- prévention des migraines.

Chez l'enfant, elle est également utilisée soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique, avec pour indications :

- traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut ;
- traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire ;
- traitement de troubles bipolaires (psychose maniacodépressive).

2.4 Posologie

La posologie de l'acide valproïque, dépend essentiellement du patient. En effet, chaque patient n'aura pas obligatoirement la même réponse pour une même dose. La posologie quotidienne initiale est habituellement :

- pour le nourrisson : 30 mg/kg/jour ;
- pour l'enfant : 20-30 mg/kg/jour ;
- pour l'adulte : 20-30 mg/kg/jour.

La posologie est progressivement augmentée si la réponse clinique n'est pas suffisante. Il est possible de surveiller la concentration plasmatique de l'acide valproïque par une prise de sang. Cette concentration plasmatique doit être comprise dans l'intervalle 40 - 100 mg/L. La Micropakine LP® est une forme mieux adaptée pour l'enfant et l'adulte ayant des problème de déglutition. Elle permet d'assurer des concentrations plus régulières dans le nycthémère. La Dépakine Chrono® est réservée à l'adulte et l'enfant de plus de 17 kg.

2.5 *Action pharmacologique*

Le mécanisme d'action de la Dépakine® n'est pas encore entièrement connu. Cet antiépileptique agit à différents niveaux (Fig. 11) :

- en augmentant la synthèse et la libération du taux de l'acide γ-aminobutyrique (GABA), renforçant ainsi la transmission GABAergique ;
- en bloquant les canaux sodiques, limitant ainsi la propagation du potentiel d'action ;
- en bloquant les canaux calciques, limitant ainsi l'exocytose des neurotransmetteurs.

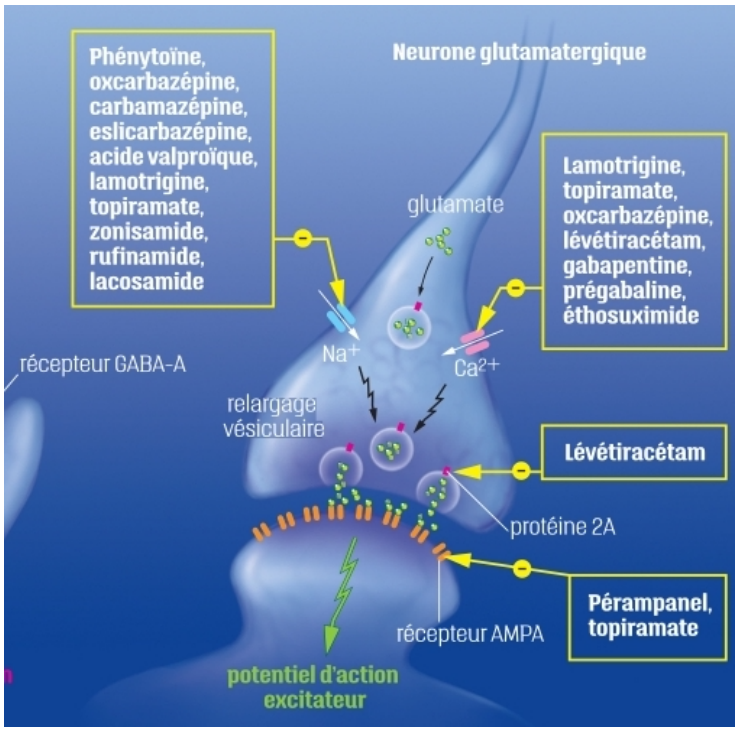


Fig. 11 : Mécanisme d'action des antiépileptiques dont l'acide valproïque

(Source : cahier de formation du moniteur des pharmacies « les antiépileptique » 2017)

2.6 *Pharmacocinétique*

La biodisponibilité de la forme per os est proche de 100%. Le pic plasmatique est variable selon la forme absorbée : 1 à 2 heures pour le sirop, 3 à 6 heures pour les comprimés et 10 à 12 heures pour la forme à libération prolongée.Le valproate de sodium est fortement lié aux protéines plasmatiques (90%). Le pourcentage de liaison aux protéines est directement lié à la concentration en valproate de sodium. La fraction libre augmente proportionnellement à cette concentration et est à l'origine des effets indésirables.

La molécule présente également une bonne diffusion dans le cerveau et le liquide céphalo-rachidien ainsi qu'à travers le placenta. La demi-vie est comprise entre 8 à 14 heures. L'élimination est majoritairement rénale, une petite part (1-3%) étant éliminée sous forme inchangée, le reste sous forme de métabolites après glucuronconjugaison ou beta-oxydation. (Fig. 12)

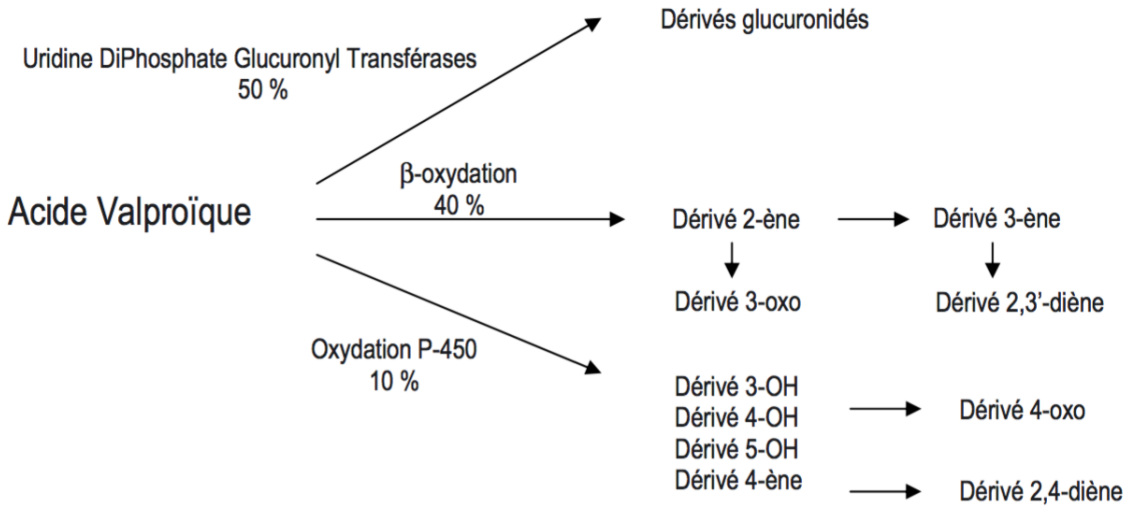


Fig. 12: Différentes voies métaboliques de l'acide valproïque

(Source : www-sciencedirect-com.merlin.u-picardie.fr/science/article/pii/S0040595716306837)

2.7 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- prise de poids ;
- effets tératogènes ;
- anémie, thrombopénie ;
- tremblement, troubles extrapyramidaux ;
- hépatites cytolytiques ;
- nausées.

2.8 Interactions médicamenteuses

L'acide valproïque est un médicament à marge thérapeutique étroite : la concentration minimale efficace (c'est-à-dire la concentration plasmatique à atteindre pour que le traitement soit efficace) est relativement proche de la concentration minimale toxique (c'est-à-dire la concentration au-delà de laquelle apparaissent des signes de surdosage).

Les médicaments à marge thérapeutique étroite sont donc particulièrement sensibles à la prise concomitante d'un inducteur ou d'un inhibiteur enzymatique. Un surdosage éventuel pourra avoir des conséquences graves (coma, acidose métabolique, ...).

Ce n'est pas un inducteur enzymatique contrairement aux autres antiépileptiques. Cependant il possède des propriétés inhibitrices envers les autres médicaments, ce qui peut jouer sur leur concentration sanguine.

2.9 Contre-indication

L'acide valproïque est contre indiqué chez les personnes présentant des troubles hépatiques ou ayant des antécédents familiaux de troubles hépatiques. Il est également contre-indiqué en association avec la méfloquine (qui abaisse le seuil épileptogène et est proconvulsivant) ou avec le millepertuis, inducteur enzymatique qui diminue la concentration plasmatique de l'anticonvulsivant.

2.10 Malformations congénitales (23,25)

L'acide valproïque est un des antiépileptiques le plus tératogène et donc à l'origine de malformations congénitales. Une étude en Finlande, basée sur 2 350 naissances d'enfants de mère épileptique, a montré que l'exposition des enfants *in utero* à l'acide valproïque en monothérapie ou polythérapie multiplie le risque de malformations. En effet, dans cette étude, l'acide valproïque multiplie par quatre le risque de malformations congénitales en monothérapie et de polythérapie par rapport aux enfants nés de mères épileptiques sans aucun médicament.(26,27)

L'une des principales malformations attribuée au valproate de sodium est la spina bifida. Il s'agit de la non fermeture du tube neural, grave malformation menant à l'absence de l'apophyse épineuse d'une ou plusieurs vertèbres. (Fig. 13) L'incidence de cette malformation est plus élevée quand l'enfant est exposé au cours du premier trimestre de la grossesse au valproate de sodium comparativement à une exposition aux autres antiépileptiques (carbamazépine, lamotrigine, ...). Le risque malformatif est dose-dépendant. La dose minimum tératogène serait de 1000 mg/jour. Plus la dose est élevée chez la femme enceinte, plus le risque de malformation est important.

L'origine de cette malformation serait due à une interférence de l'acide valproïque avec le métabolisme des folates. La molécule ne modifierait pas les taux sanguins de folates mais agirait sur leur distribution hautement dépendante du fonctionnement du cycle de la méthionine. Il est possible que l'acide valproïque affecte la synthèse de la méthionine en altérant l'activité de la méthionine synthase, ce qui interrompt le cycle de méthylation et induit une hypométhylation de l'ADN.(28) Des études sur des animaux ont montré que la supplémentation en acide folique peur réduire l'effet tératogène.

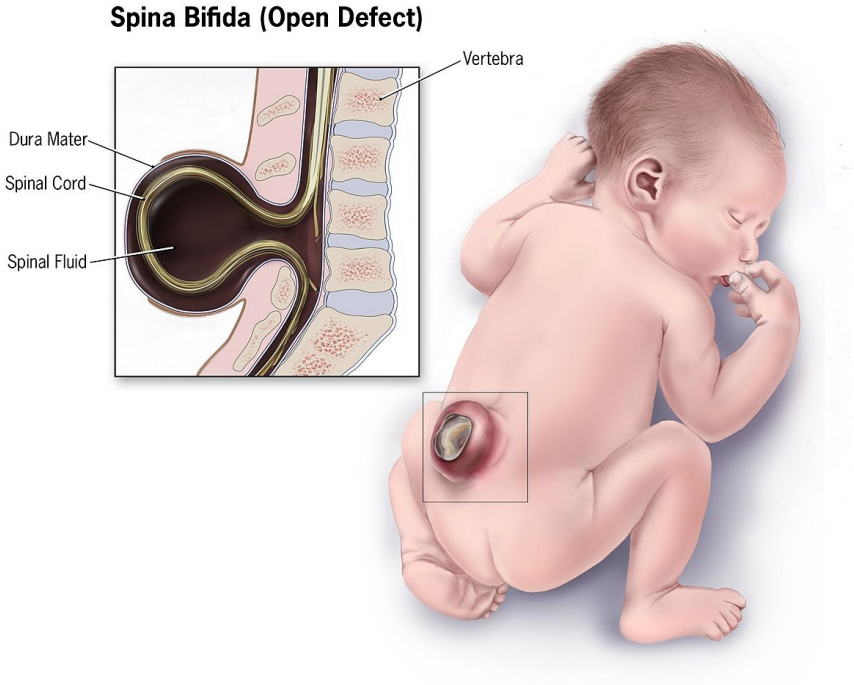


Fig. 13 : Spina bifida

(Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Spina_bifida#/media/File:Spina-bifida.jpg)

D'autres malformations comme des atteintes cardiaques, urogénitales et des fentes palatines sont également observées. Cependant elles peuvent être attribuées à l'ensemble des médicaments antiépileptiques et la causalité à l'acide valproïque seul est difficile à prouver.

2.11 Atteintes fonctionnelles graves

En plus de ces malformations, des atteintes fonctionnelles graves sont également observées comme une hyperbilirubinémie, des atteintes hépatiques pouvant être fatales, des afibronegénémies à l'origine de saignements ainsi que des syndromes de sevrages à la naissance pour les enfants exposés *in utero*.

Depuis quelques années, des atteintes fonctionnelles concernant des anomalies et des retards de développements mentaux ont été évoquées, sans vraiment connaitre l'exactitude des atteintes.

Différentes études ont été faites. Ainsi, dès 2000, une étude rétrospective comprenant 57 enfants met en lumière un probable lien entre retard de langage et troubles comportementaux chez l'enfant et prise de valproate de sodium par la mère au cours de la grossesse.(29) Par la suite, de nombreuses études ont été mises en place afin de confirmer cette observation. Ainsi, une étude de cohorte multicentrique a été conduite aux Etats Unis et au Royaume unis (NEAD, neurodevelpemental effects of antiepilectic drugs) durant plusieurs années pour déterminer l'impact des différents antiépileptiques sur le neurodéveloppement. Cette étude a regroupé des femmes enceintes épileptiques traitées en monothérapie par les antiépileptiques les plus courants (carbamazépine, lamotrigine, phéntyoine et valproate de sodium) de 1999 à 2004. Plusieurs publications et conclusions en ont découlé (Tableau 3).

Tableau 3 : Regroupement des résultats des différentes études entre 2006 à 2014
(Source : Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium)

Année de publication	Conclusion
2006	Malformations constatées et répertoriées Confirmation que l'acide valproïque (AVP) est le plus tératogène.(30)
2009	Enfants exposés in utero à l'AVP présentent à l'âge de 3 ans, un quotient intellectuel (QI) plus faible que les autres exposés aux autres AEP. (31)
2011	Confirmation de l'effet négatif du AVP et de la carbamazépine sur les capacités d'adaptation des enfants de 3 ans.(32)
2013 (Mars)	Enfants ont été suivi pendant 6 ans : - le QI des enfants exposés au AVP est plus faible qu'avec les autres médicaments ; - capacités verbales et mémoires sont moins bonnes pour ceux exposés à l'AVP in utero.(33)
2013 (Novembre)	Enfants exposés in utero à l'AVP ont un risque plus élevé d'avoir un diagnostic de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. (34)

Une méta analyse a confirmé en 2010 que le QI des enfants est nettement plus faible (en moyenne 10 points) lorsque la mère a été traitée avec l'acide valproïque pendant la grossesse contre celles non traitées. Des études réalisées en Autriche et au Danemark ont montré un lien de causalité entre le valproate de sodium à dose importante et des signes cliniques caractéristiques de l'autisme. Une telle relation n'a pas été mise en évidence pour des faibles doses de valproate de sodium. (35) Une étude s'intéressant à l'impact d'un traitement de la mère au cours de la grossesse par le valproate de sodium sur le quotient intellectuel (QI) des enfants a été réalisée aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne sur 309 enfants. Les résultats obtenus ont montré une diminution du QI de 9 (intervalle de confiance à 95% (IC 95%) [3,1–14,6] et 6 points (IC 95% [0,6–12]) chez les enfants dont la mère était traitée par le valproate de sodium comparativement à un traitement avec la lamotrigine et la carbamazépine respectivement.(36)

Une autre étude de cohorte rétrospective, a été réalisée avec 249 enfants britanniques âgés de 6 à 16 ans. Sur les 249 enfants, 120 avaient été exposés *in utéro* à un seul médicament antiépileptique (dont 41 à l'acide valproïque), 49 avaient été exposés *in utero* à une polythérapie d'antiépileptiques et 80 n'avaient pas été exposés à un médicament antiépileptique. Le QI verbal moyen des enfants exposés à l'acide valproïque était inferieur de 10 points à celui des enfants exposés à la carbamazépine, de 15 points à celui des enfants exposés à la phéntyoine et, d'environ 7 points à celui des enfants non exposés à l'acide valproïque. Pour les enfants exposés *in utéro* à l'acide valproïque, le risque de présenter un quotient intellectuel verbal inferieur à 69 (signe de réelles difficultés d'apprentissage et de mémorisation) est estimé être 3,5 fois supérieur à celui observé chez les enfants exposés aux autres antiépileptiques (IC 95% [1,1–10,6]). Dans l'étude, 9 enfants sur 41 présentaient un QI inferieur à 69. De plus, un effet-dose dépendant a été observé. Pour des doses inferieures à 800 mg/jour, le QI verbal était le même que celui des enfants non exposés. Par contre, pour une dose comprise entre 801 et 1 500 mg/jour, il était noté une perte de 9,9 points de QI et pour des doses supérieures à 1 500 mg une perte de 15 points.

Une étude finlandaise a obtenu des résultats convergents. L'étude comprenait 137 enfants de 5 ans à 9 ans exposés *in utéro* à un antiépileptique dont 30 à l'acide valproïque comparé a 141 enfants de mères non épileptiques mais ayant le même niveau socio-économique. Des baisses de 20 points pour des doses d'acide valproïque supérieures à 1 500 mg/jour, 16 points pour des doses comprises entre 800 à 1 500 mg/jour et 4 points pour des doses inferieure à 800 mg points ont été observées. (30,37,38)

En 2011, la FDA (Food and Drugs Administration), organisme qui donne l'autorisation pour la commercialisation des médicaments aux Etats Unis d'Amérique (USA), a fait un communiqué sur l'acide valproïque :

« La FDA informe le public que les enfants nés de mères sous valproate de sodium ou produits apparentés (acide valproïque et divalproate de sodium) durant la grossesse ont un risque accru de retards cognitifs comparés aux enfants exposés à d'autres antiépileptiques durant la grossesse. Cette conclusion est fondée sur le résultat d'études épidémiologiques, qui montre que les enfants de mères traitées avec le valproate de sodium ou produits apparentés durant leur grossesse tendent à obtenir des résultats moins élevés aux tests cognitifs (tests de QI ou autres tests) que les enfants nés de mères avec un autre traitement antiépileptique. »(39)

En France, une étude de cohorte rétrospective menée à partir de données de l'assurance maladie, du remboursement des frais de santé des particuliers, des hospitalisations et du système national d'informations inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) estime que 2150 à 4100 enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque ou à un de ses dérivés ont été atteints d'au moins une malformation majeure entre 1967 à 2016.(40)

Les diverses malformations constatées chez les enfants sont celles décrites ci-dessus (spina bifida, problèmes cardiaques, fente palatine, ...). Cette même étude estime que lorsqu'une femme enceinte est traitée par l'acide valproïque pour son épilepsie, le fœtus a 4 fois plus de risque de malformations comparativement au risque observé pour une femme enceinte non traitée.

La Dépakine® est un médicament fortement tératogène au cours du premier trimestre de grossesse. Certains auteurs utilisent pour cette molécule le terme de « *syndrome fœtal* ». Ce terme regroupe les différentes atteintes observées avec l'acide valproïque :

- anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida) ;
- malformations urogénitales ;
- malformations craniofaciales (fentes palatines, ...) ;
- malformations digitales ;
- retard du développement psychomoteur.

3. Rétinoïdes

3.1 Isotrétinoïne (24,41–44)

L'isotrétinoïne a été commercialisé aux États-Unis en 1982. Il fut révolutionnaire pour le traitement de l'acné par son puissant pouvoir sébostatique. Il a, par la suite, obtenu une autorisation de mise sur le marché pour la France en 1984 pour le traitement de l'acné sévère.

3.2 Structure chimique

Les rétinoïdes sont des dérivés de la vitamine A. Leur structure de base est constituée d'un cycle en bout de chaine, d'une chaine latérale polygénique et d'un groupement terminal polaire. C'est la variation des chaines latérales et des groupements terminaux qui donne 3 générations de rétinoïdes.

1ére génération :

Les rétinoïdes de 1ère génération sont constitués du rétinol, de l'acide tout-trans rétinoïque et de l'isotrétinoïne. (Fig.14) Le rétinol est l'une des 3 formes de vitamine A disponible. Il possède un groupement polaire terminal acide. L'acide tout-trans rétinoïque ou trétinoïne est la forme acide de la vitamine A. Cet acide diffère de la vitamine A par le remplacement du groupe CH_2OH par le groupe acide COOH. Il est utilisé pour ses propriétés kératolytiques et anti inflammatoires dans le traitement de l'acné. C'est à partir de l'acide tout-trans rétinoïque qu'a été élaborée l'isotrétinoïne ou acide 13-cis-rétinoïque par modification de la chaine terminale de la vitamine A.

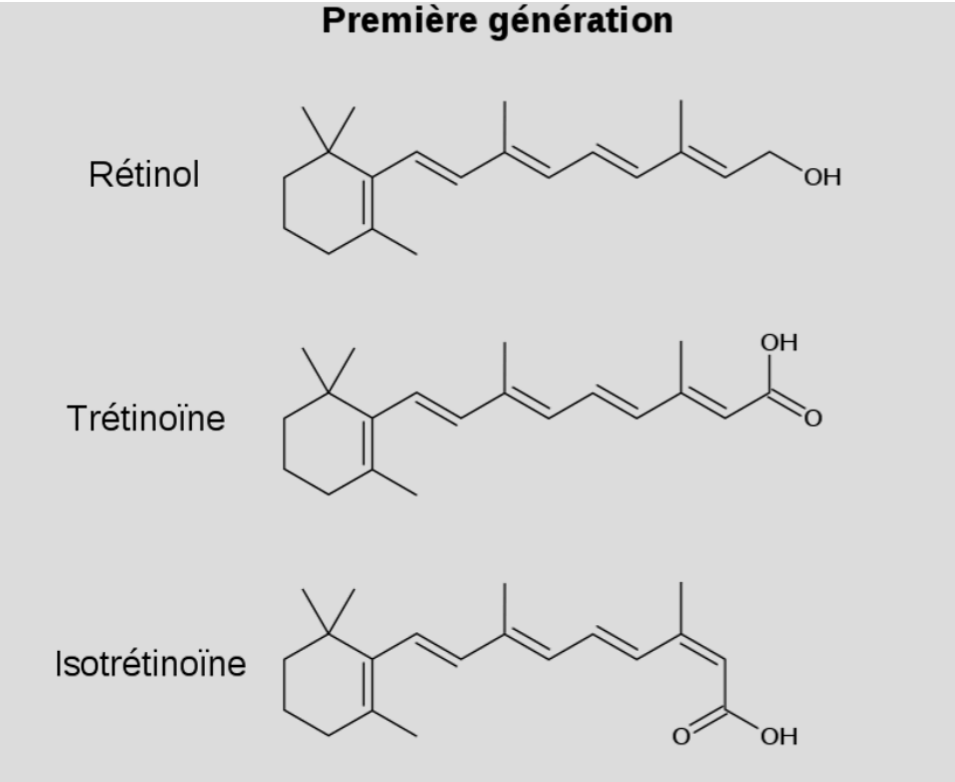


Fig. 14 : Première génération des rétinoïdes

(Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Rétinoïde#/media/File:Rétinoïdes.svg)

2éme génération :

Cette génération se compose seulement de l'étretinate et de son métabolite l'acitrétine. (Fig. 15) Ce sont des dérivés aromatiques de l'acide tout-trans rétinoïque. L'étretinate est obtenu par l'estérification de la fonction acide de la chaîne latérale avec remplacement du COOH par $COOCH_2$-CH_3, ce qui le rend très liposoluble. Il s'accumule dans les tissus graisseux d'où il est progressivement libéré. Ceci explique sa très longue demi-vie plasmatique, de l'ordre de cent jours. L'étretinate a été retiré du marché en raison de sa toxicité.

L'acitrétine diffère de l'acide tout-trans rétinoïque par son noyau qui est aromatique et qui, de plus, comporte un groupe méthoxy-OCH_3. Il possède un groupement polaire acide nécessaire à la liaison à la celullar retinoid binding protein intracellulaire, étape indispensable à l'activité biologique des rétinoïdes.

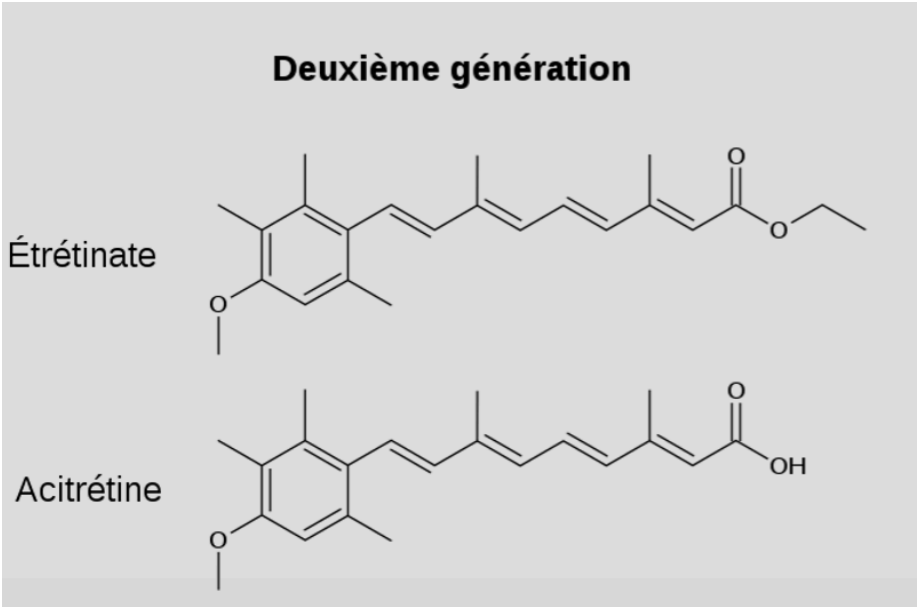


Fig. 15 : Deuxième génération des rétinoïdes

(Source : Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Rétinoïde#/media/File:Rétinoïdes.svg)

3éme génération

Cette génération comporte la tazarotène, la bexarotène et l'adapalène. (Fig. 16 17 et 18) Les trois sont des rétinoïdes de synthèse. Le tazarotène présente une plus grande spécificité que les autres en agissant seulement sur les récepteurs RAR (retinoïd acide reponse).

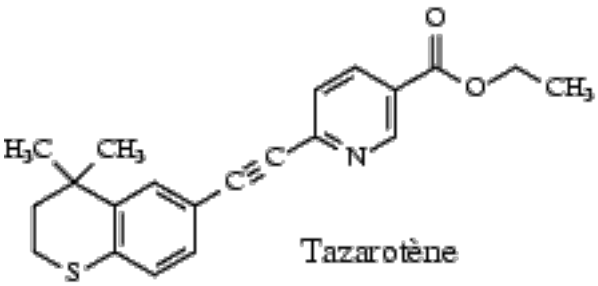


Fig. 16 : Tazarotène

(Source : https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-vitamines/retinoides/)

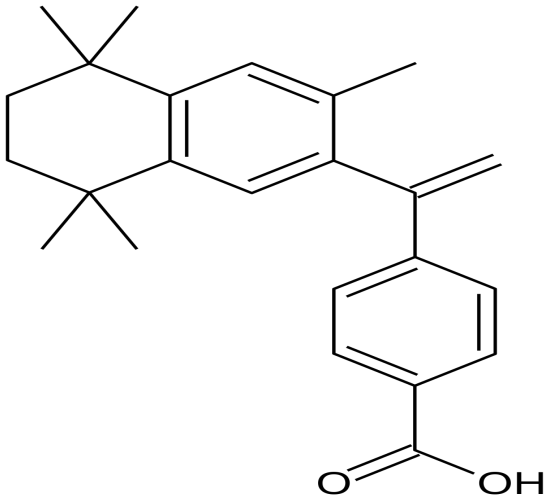


Fig. 17 : Bexarotène

(Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Bexarotène#/media/File:Bexarotene.svg)

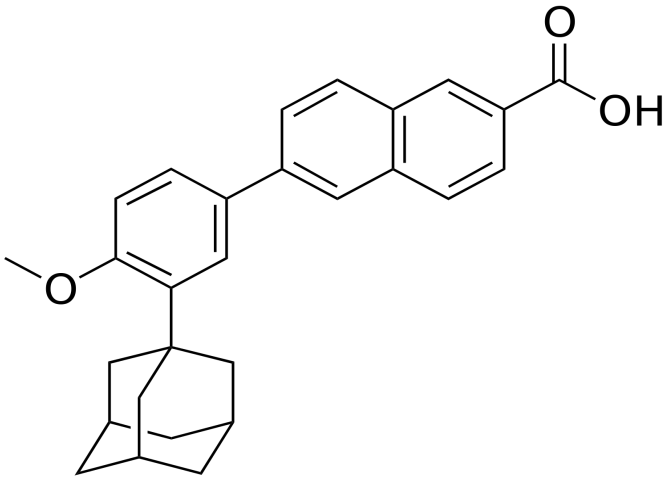


Fig. 18 : L'adapalène

(Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Adapalène#/media/File:Adapalene.svg)

3.3 Présentation

Le premier médicament a été le Roaccutane® commercialisé par le laboratoire Roche. Lorsque le brevet pharmaceutique est tombé dans le domaine public, le laboratoire Roche a décidé d'arrêter sa commercialisation en 2008. Actuellement, plusieurs médicaments contenant le même principe actif, isotrétinoïne, sont commercialisés par différents laboratoires :

- Acnétrait® 5, 10, 20 et 40 mg (TEVA)
- Contracné® 5, 10, 20 et 40 mg (BAILLEUL-BIORGA)
- Curacné® 5, 10, 20 et 40 mg (PIERRE FABRE)
- Procuta® 5, 10, 20 et 40 mg (EXPANSIENCE)
- Roaccutane® gel (SERP)

3.4 Indications

Ces molécules sont indiquées dans le traitement des acnés sévères (telles que l'acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

3.5 Posologie

L'isotrétinoïne doit être débuté à 0,5 mg/kg/jour. Des réajustements sont nécessaires en fonction de la réponse thérapeutique et des effets indésirables qui sont doses dépendantes et varient d'un patient à un autre. Il est à noter que, lors des premiers jours de traitement, une exacerbation de l'acné est à prévoir. La dose optimale est de 0,5 à 1 mg/kg/jour. Le traitement dure généralement entre 16 et 24 semaines afin d'obtenir une disparition complète ou quasi complète de l'acné.

3.6 Action pharmacologique

L'isotrétinoïne agît sur les différents composants de l'acné : hyperséborrhée, inflammation et hyperkératinisation. Son mécanisme d'action n'est pas encore entièrement connu. L'isotrétinoïne entraine une réduction de la production de sébum (anti-hyperséborrhée), en inhibant la croissance et l'activité des glandes sébacées. Cette activité est dose dépendante et maximale à la 4ème semaine de traitement. Le sébum étant le substrat essentiel à la croissance du Propionibacterium acnes, la molécule, en réduisant la production de sébum, diminue la colonisation du canal pilaire par cette bactérie. Il en résulte une action anti-inflammatoire au niveau du derme. Par ailleurs, en dehors de cet effet anti-hyperséborrhée et anti-inflammatoire, la molécule normalise également la kératinisation folliculaire en déprimant les précurseurs de la kératine.

3.7 Pharmacocinétique

L'absorption digestive est rapide mais incomplète. La molécule subit un effet de premier passage hépatique important et un cycle entérohépatique. Sa biodisponibilité exacte n'est pas connue mais est assez faible, aux alentours de 25%. La biodisponibilité peut doubler si la prise est faite au cours des repas et non à jeun. L'isotrétinoïne est liée à 99% aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine et n'est pas stocké au sein du tissu adipeux.

Le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 à 4 heures. La demi-vie est de 13 à 22 heures avec une moyenne de 19 heures. En cas d'administration prolongée, il n'y a pas d'accumulation dans l'organisme.

L'isotrétinoïne est métabolisé en 3 métabolites principaux : 4 oxo-isotrétinoïne, 4 oxo-rétinoïne et trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque). Le métabolite principal est le 4 oxo-isotrétinoïne qui est pharmacologiquement active. A l'état d'équilibre, la concentration plasmatique de ce métabolite est 2,5 fois plus élevée que celle de la molécule mère.

L'élimination de tous les métabolites se fait par la voie biliaire après glucuronconjuguaison. Suite à l'arrêt du traitement, les concentrations endogènes de rétinoïdes présent dans l'organisme ne reviennent à la normale qu'au bout de deux semaines.

3.8 Effets indésirables

a) Effets indésirables graves

L'isotrétinoïne est un médicament fortement tératogène, effet connu depuis sa commercialisation. Il provoque des malformations congénitales à différents niveaux : cardiaque, squelettique, SNC, thymus et craniofaciale (voir paragraphe …). L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) insiste également, sur le risque de dépression, suicide et idée suicidaire que pourrait provoquer le médicament. Des cas de suicide ont été répertoriés suite à la prise de l'isotrétinoïne. Il pourrait également provoquer d'autres troubles psychiatriques graves de types psychoses, troubles mentaux, ...

b) Effets indésirables non graves

L'effet indésirable non grave le plus fréquemment observé est une sécheresse des muqueuses (oculaire, nasale, labiale, vaginale) et de la peau. Au niveau biologique, il est également possible d'observer une élévation des transaminases, des triglycérides et du cholestérol et des enzymes hépatiques.

3.9 Interactions médicamenteuses

La co-administration de l'isotrétinoïne avec la vitamine A et/ou d'autres rétinoïdes est contre-indiquée car il y a un risque d'hypervitaminose A qui conduit à des troubles digestifs, des céphalées, …

L'isotrétinoïne ne doit pas être associé avec les cyclines en raison de l'augmentation de la pression intracrânienne (hypertension intracrânienne).

L'application concomitante de kératolytiques locaux ou d'anti acnéiques exfoliants doit être évitée pendant le traitement par isotrétinoïne en raison d'un risque accru d'irritation locale.

3.10 Contre-indications

L'isotrétinoïne est contre-indiquée en cas de :

- hypersensibilité à l'isotrétinoïne ou à l'un des excipients ;
- insuffisance hépatique ;
- hyperlipidémie ;
- hypervitaminose A ;
- femme enceinte ou allaitante ;
- allergie à l'arachide, ou au soja car Procuta® contient de l'huile de soja ;
- prise concomitante d'autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne).

3.11 Malformations congénitales (45–47)

Comme précisé précédemment, le pouvoir tératogène des rétinoïdes était connu dès leur commercialisation. En effet, ce pouvoir tératogène avait été observé lors des études sur l'animal. L'isotrétinoïne occasionne des fausses couches et un syndrome malformatif spécifique lorsque les enfants sont exposés *in utero* au cours des deux premiers mois de grossesse. Ce syndrome polymalformatif se compose de malformations cranio-faciales, cardiaques, du thymus et du système nerveux central.

Une étude a été réalisée portant sur les issues de 154 grossesses ayant été exposées à l'isotrétinoïne entre le 7^{éme} et le 124^{éme} jour de grossesse, à une dose de 0,5 à 1,5 mg/kg/jour. Sur 154 grossesse, 95 ont aboutit à une interruption de grossesse et 59 grossesses ont été poursuivies jusqu'à leur terme. Un syndrome malformatif a été décrit chez 21 des nouveau-nés issus de ces 59 grossesses. (48)

a) Atteinte du système nerveux central

Chez l'homme, l'atteinte la plus fréquente est l'hydrocéphalie. Il s'agit d'une accumulation excessive du liquide céphalo-rachidien contenu dans les ventricules du cerveau. Cette hydrocéphalie peut être communicante lorsqu'il y a une gène à la résorption du liquide céphalo-rachidien ou obstructive dans le cas d'un obstacle sur les voies de circulation du LCR. Les autres malformations concernent la fosse cérébrale postérieure (hypoplasie et agénésie vermienne).

Des anomalies de migration neuronale sont également décrites avec notamment des microcéphalies. La microcéphalie est une malformation rare du cerveau se traduisant par une taille et un périmètre de la tête inférieurs à la normale. (Fig. 9)

Une étude a été réalisée sur 31 enfants exposés *in utéro* à l'isotrétinoïne au cours du premier trimestre de grossesse. Douze enfants présentaient une malformation majeure avec 9 malformations concernant le système nerveux central. Parmi les 31 enfants, 16 présenté un quotient intellectuel inférieur à 85. Ces anomalies de neuro développement sont aussi observées chez l'animal.

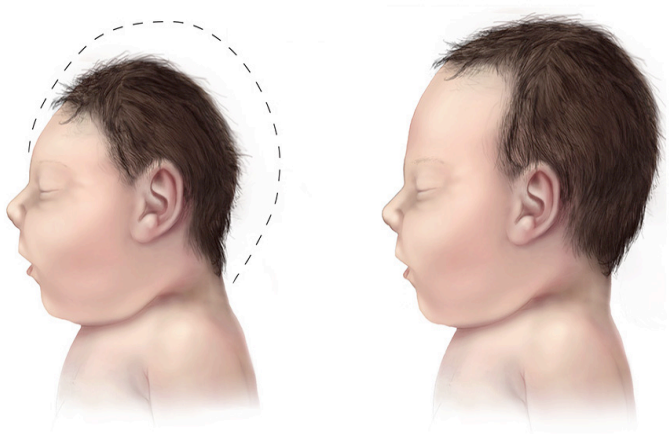


Fig. 19 : Microcéphalie : taille et périmètre de la tête inferieur (gauche) à la normale (droite)
(Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Microcephaly-comparison-500px.jpg)

b) Atteintes cranio-faciales

L'anomalie la plus fréquente est l'aplasie totale ou partielle du pavillon de l'oreille (microtie ou anotie). La majorité du temps, cette aplasie totale ou partielle est asymétrique et associée a une sténose ou agénésie du conduit auditif externe.

La dysmorphie faciale est marquée par une hypoplasie de la mandibule (micrognathie), par une réduction des dimensions du globe oculaire (microphtalmie), par des fentes palpébrales étroites, un hypertélorisme, un front fuyant et une dépression nasale.

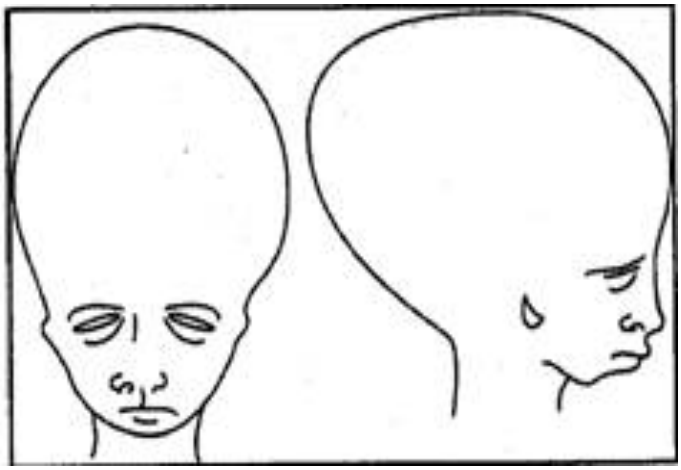


Fig. 20: Schéma des malformations externes possibles suite à une grossesse survenue lors d'un traitement à l'isotrétinoïne : Oreille(s) absente(s) ou d'insertion basse, grosse tête et petit menton, anomalies oculaires, malformations du palais

(Source : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/images/N0256873/image001.jpg)

c) Atteintes cardiovasculaires

Les atteintes cardiovasculaires peuvent comporter des malformations conotroncales (modification du tractus d'éjection du cœur) ou du 2^{éme} arcs branchiaux :

- tétralogie de Fallot : malformation cardiaque congénitale caractérisée par l'association d'une sténose pulmonaire, d'une communication inter ventriculaire haute et d'une hypertrophie du ventricule droit (Fig. 21) ;
- transposition des gros vaisseaux : anomalie des rapports entre l'origine des gros vaisseaux (aorte et artère pulmonaire) et leurs ventricules respectifs ;
- communication inter ventriculaire ;
- tronc artériel commun;

- anomalie de l'arc aortique ;
- hypoplasie de l'aorte.

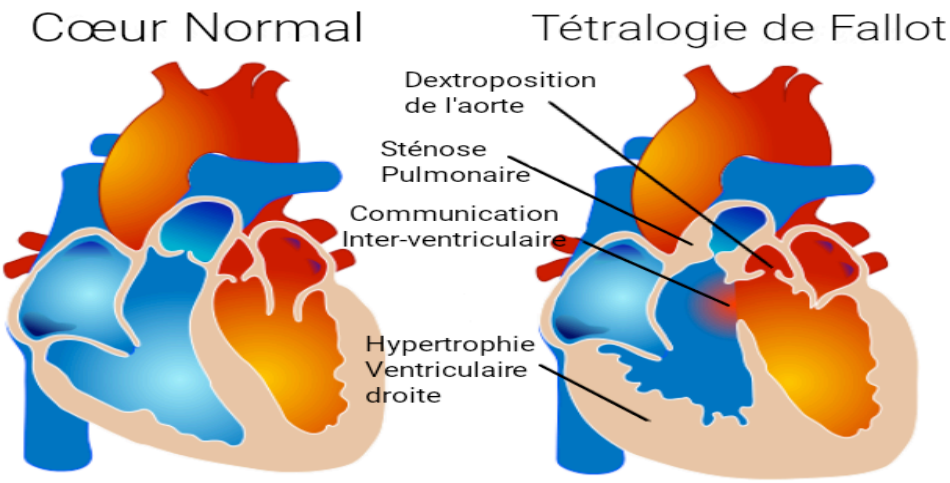


Fig. 21 : Tétralogie de Fallot

(Source : https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/73/Tetralogy_of_Fallot.png)

d) Atteinte du thymus

Le thymus est un organe situé dans la partie supérieure du thorax, qui intervient dans la différenciation et la sélection des lymphocytes T. L'isotrétinoïne peut occasionner soit un arrêt du développement du thymus (aplasie), soit une hypoplasie du thymus, soit une modification de sa localisation (ectoplasie).

Il a été proposé que les mécanismes responsables de l'effet tératogène de l'isotrétinoïne seraient liés à des altérations de la migration et de la différenciation cellulaire. En effet, l'effet délétère de l'isotrétinoïne sur la migration des cellules de la crête neurale (avec mort cellulaire) expliquerait l'association des malformations craniofaciales, cardiaques, du thymus.

Chez les hommes traités par l'isotrétinoïne aucune anomalie génétique sur la fertilité ou la descendance n'a été trouvée par les études expérimentales. Aucun effet mutagène ou génotoxique n'a été mis en évidence.

Troisième partie :

Législation

A. Evolution de la législation

1. Isotrétinoïne (7,49–51)

L'isotrétinoïne est un médicament qui a fait ses preuves dans le traitement de l'acné sévère rebelle. Comme tout médicament il s'accompagne d'effets indésirables. Comme précisé précédemment, certains de ses effets indésirables sont très graves, pouvant occasionner des malformations graves chez l'enfant (effet tératogène) et des graves problèmes psychiques (dépression, suicide, ...). Devant ces problèmes, l'isotrétinoïne est un médicament très suivi par les différentes autorités de santé.

Au bout de seize mois, après sa première commercialisation aux Etats-Unis d'Amérique (1982), l'isotrétinoïne fait parler de lui. Des cas de malformations congénitales ont été déclarés à la FDA (Food and Drugs Administration).

Depuis la commercialisation en France, l'isotrétinoïne a fait l'objet de plusieurs études pour analyser la sécurité d'emploi. Au total 5 études ont été réalisées de 1987 à 2011 avec 741 grossesses exposées référencées. Sur 553 grossesses exposées d'évolution connue, 430 ont été interrompues, 11 ont abouti à des naissances avec malformations pour l'enfant et 85 naissances sans malformations. (Tableau 3) Les raisons possibles de ces grossesses sous traitement par l'isotrétinoïne peuvent être dues à des problèmes au niveau de la prescription (absence de contraception ou absence de test de grossesse), à l'oubli de la pilule et/ou à une information incomplète sur le risque tératogène pour la femme.

Tableau 3 : Evolution des grossesses exposées à l'isotrétinoïne pour chaque étude

	Etude 1 1987 à 1995	Etude 2 1997 à 1998	Etude 3 1999 à 2002	Etude 4 2003 à 2006	Etude 5 2007 à 2011
Grossesses exposées pendant la période à risque	318	37	103	147	136
Interruptions de grossesses	199	24	60	73	74
Interruption médicamenteuse de Grossesse pour malformation	?	5	3	2	1
Naissances : Sans malformations	33	2	6	20	24
Avec malformations	7	0	1	3	0

1.1 Première reforme

A l'origine, la prescription pouvait être fait par tout médecin avec un test de grossesse négatif datant de moins de 2 semaines avant de débuter le traitement. Une contraception fiable devait être mise en place 1 mois avant et être poursuivie 1 mois après l'arrêt du traitement et sans obligation de réaliser un test de grossesse mensuel.

A partir de 1997, la réglementation de l'isotrétinoïne est étoffée. Le statut du médicament change et passe au statut de médicament à prescription restreinte soumis à une surveillance particulière.

Egalement, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est modifiée :

- Avant la prescription tous les patients aussi bien femmes que hommes doivent être informés du risque tératogène et une notice informative doit leur être remis
- Chez la femme en âge de procréer, plusieurs conditions doivent être respectées pour la délivrance. Tout d'abord, un accord de soin doit être signé par la patiente et une méthode de contraception efficace doit être instauré un mois avant le début du traitement. Enfin, un test de grossesse sérique doit être réalisé dans les trois jours précédant la prescription.
- Le jour de la prescription, l'ordonnance doit comporter la mention qu'un test de grossesse a été réalisé (test négatif). Le médecin doit également vérifier que la patiente a compris l'ensemble des risques possibles avec ce traitement et lui fait signer l'accord de soin ainsi que l'accord de contraception.
- Le jour de la délivrance, le pharmacien doit contrôler que les 3 mentions ci-dessus soient bien respectées avant de délivrer le médicament
- Pendant le traitement, des surveillances sont à réaliser. Au bout d'un mois, un suivi du bilan biologique (triglycérides, cholestérol total et transaminases) doit être effectué. (Annexe 1)

Lors du renouvellement de la prescription (tous les 2 mois), le médecin doit réaliser un nouvel examen clinique et vérifier la négativité du test de grossesse.

Lors de la fin du traitement, le patient doit ramener les capsules inutilisées à la pharmacie pour éviter tout risque. De plus, chez la femme, le moyen de contraception doit être maintenu 1 mois après l'arrêt du traitement et un test de grossesse doit être réalisé 5 semaines après l'arrêt de l'isotrétinoïne.

Lors de l'année suivant la mise en place de ces modifications, le taux de grossesse chez les femmes exposées à la molécule a diminué (37 dans l'étude 2 contre 318 dans l'étude 1) pour remonter à 103 dans l'étude 3. L'AFSSAPS a alors décidé de remodifier les règles de prescription afin d'améliorer la sécurité d'emploi, trop de femmes étant exposées à l'isotrétinoïne au cours de leur grossesse.

1.2 Deuxième reforme

Ainsi, suite à une incidence de grossesses exposées à l'isotrétinoïne encore élevée (0,6 pour 1 000 femmes en âge de procréer d'après une enquête de pharmacovigilance française rapportée en 2000), un nouvel arrêté a été mis en place le 9 juillet 2001. Cet arrêté a restreint le délai de prescription de l'isotrétinoïne à 1 mois au lieu de 2 mois pour les femmes, sans changement pour les hommes, et a imposé la remise d'une brochure sur les règles de bon usage et effets indésirables graves aux patient(e)s avant le début du traitement. Cet arrêté visait à attirer l'attention des professionnels de santé et des patientes sur la nécessité de prendre une contraception durant le traitement.

1.3 Troisième mesure

En 2004, sur la demande de la France une procédure d'arbitrage a été demandée afin d'obtenir une harmonisation européenne. Cette demande de la France faisait suite à l'apparition d'un nouveau générique sur le marché européen, générique pour lequel le fabriquant souhaitait une AMM avec des modalités de prescription et de délivrances très différentes de celles existant en France. Les résultats de cette procédure d'arbitrage ayant montré des différences importantes dans les conditions de prescription et de délivrance entre les différents états membres pour l'isotrétinoïne, une harmonisation européenne a été décidée. La France, n'a pas eu à mettre en place de grand changement par rapport à d'autres pays. Les mesures décidées sont les suivantes :

- une méthode de contraception efficace sans oubli avec de préférence l'association de 2 méthodes de contraception complémentaires avec une méthode mécanique ;
- un test de grossesse réalisé avant le traitement, puis tous les mois 3 jours maximum avant le renouvellement de la prescription et enfin 5 semaines après l'arrêt du traitement ;
- une durée de prescription limitée à 1 mois ;
- une dispensation qui doit avoir lieu dans les 7 jours qui suivent la date de prescription.

De plus, un « Programme de Prévention des Grossesses » a été mis en place. Pour chaque demande d'AMM pour un médicament contenant de l'isotrétinoïne, les différents laboratoires doivent mettre à disposition des professionnels et des patients différents documents validés par l'Afssaps :

- formulaire d'accord de soins et de contraception pour les patientes (Annexe 2) ;
- brochure d'information sur l'isotrétinoïne pour le patient ;
- brochure sur la contraception pour les patientes ;
- guide pour aider le médecin dans la prescription ;
- guide pour aider le pharmacien dans la délivrance ;
- liste des points à vérifier pour la prescription.

Enfin, lors de cette harmonisation européenne l'isotrétinoïne est passé en deuxième intention dans le traitement de l'acné sévère.

1.4 Quatrième mesure

En 2007, l'Afssaps a conduit une 4^{éme} enquête officielle qui a montré une augmentation de l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne entre 2003 à 2006 malgré les mesures prises précédemment. Ceci a entrainé une nouvelle mesure par l'Afssaps avec l'introduction du « carnet-patiente » afin d'augmenter les mesures contre le risque de grossesse pendant le traitement.

Apparu en 2009, ce carnet-patiente est devenu obligatoire seulement le 15 mars 2010. (Fig. 23) Il s'agit d'un outil de liaison et de suivi, remis à chaque patiente en âge de procréer avant le début du traitement avec une notice informative sur la contraception et un livret regroupant toutes les informations importantes et utiles pendant le traitement (la méthode de contraception, les dates de rendez-vous, des tests de grossesses, ...).

Ce carnet-patiente est présent du début jusqu'à la fin du traitement car le médecin doit le compléter à chaque consultation en indiquant la date et les résultats des tests de grossesses et en rappelant la méthode de contraception. La délivrance est possible seulement si le carnet comporte toutes les informations avec le double de l'accord de soin signé par la patiente et si l'ordonnance date de moins de 7 jours.

1ÈRE PRESCRIPTION

Méthode de contraception	
Résultat du test de grossesse	☐ POSITIF ☐ NÉGATIF
Date effective du test de grossesse	_____/_____/_____
Signature et tampon du Dermatologue	
Date du prochain rendez-vous	_____/_____/_____
Date du prochain test de grossesse	_____/_____/_____
Nom du médicament prescrit	
Nom du médicament délivré, date de délivrance et tampon du Pharmacien	MÉDICAMENT DÉLIVRÉ : _____ _____/_____/_____
Commentaires en cas de non délivrance	

Fig. 23 : « Carnet patiente », éléments a remplir par le médecin

(Source :http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b871b39a59cff3594fb6ac31eb06301.pdf)

C'est un outil de liaison et de communication très important pour les différents professionnels. En effet, aussi bien le pharmacien que le médecin ont un rôle pour augmenter la sécurité de l'utilisation du médicament.

1.5 Cinquième mesure

En 2012, une mesure supplémentaire a été mise en place pour renforcer la sécurité contre les effets indésirables graves de l'isotrétinoïne. Cette nouvelle mesure consistait en une feuille d'information pour les patients intitulée « ce qu'il faut savoir avant de commercer un traitement par l'isotrétinoïne orale » (Annexe 3). Ce document, remis au patient par le médecin, résume les interdictions, les surveillances particulières ainsi que les signes évocateurs d'un effet indésirable grave (pour les troubles psychiques ou l'effet tératogène notamment).

1.6 Sixième mesure

L'avant-dernière mesure, prise en avril 2015 par l'ANSM, a été de restreindre la prescription initiale de l'isotrétinoïne aux dermatologues.
Une fois de plus cette mesure s'inscrit dans le renforcement de bon usage du médicament.
Un courrier de liaison doit être envoyé par le dermatologue au médecin généraliste pour l'informer de la mise sous isotrétinoïne de la patiente et de la nécessité de suivi du traitement avec les bilans biologiques réguliers, une contraception efficace, ...

1.7 Dernière mesure

Depuis le 17 octobre 2017, suite au décret du 14 avril 2017, il y a obligation aux titulaires d'AMM d'apposer sur l'emballage extérieur un pictogramme pour les médicaments tératogènes et/ou foetoxiques. (Fig. 25)

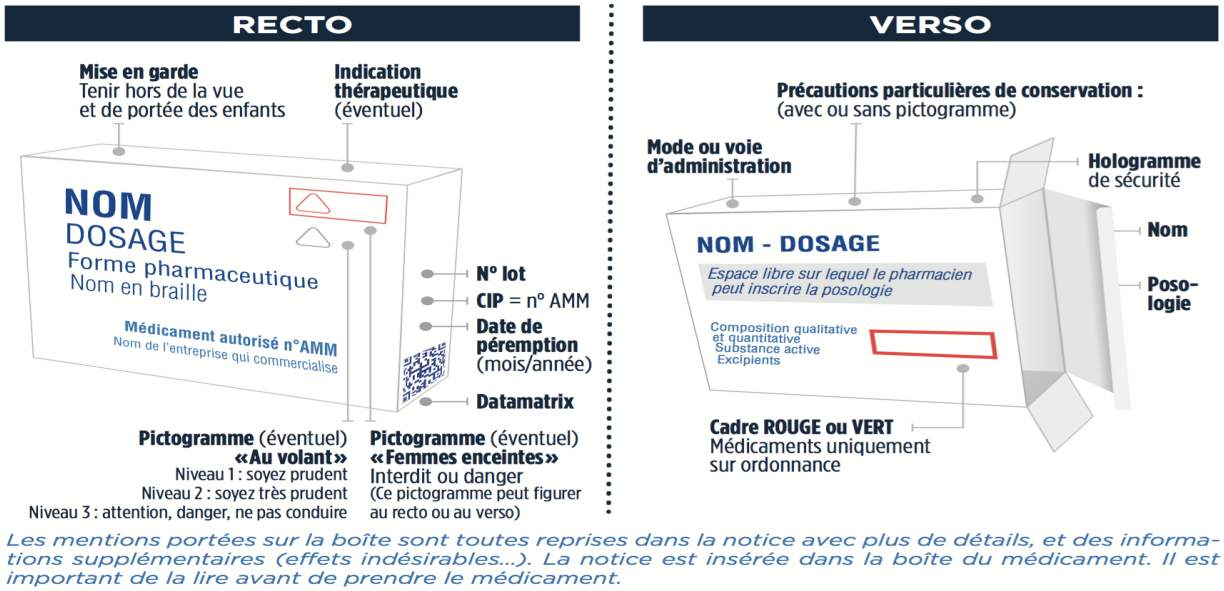


Fig. 25 : Présentation d'une boite de médicament avec l'emplacement des nouveaux pictogrammes (Source : https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/tl_files/editeur/Breves/Documents%20PDF/Commun/2017/2017.10.17_Depliant%20Femmes-enceintes%20VF.pdf)

Deux types de pictogrammes ont été mis en place :

- le médicament est formellement contre-indiqué (Fig. 26) ;
- le médicament peut être utilisé en cas de grossesses sauf en présence d'alternatives thérapeutiques (Fig. 26).

Fig. 26: Nouveau pictogramme d'interdiction et de danger figurant sur les boites (Source : https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/tl_files/editeur/Breves/Documents%20PDF/Commun/2017/2017.10.17_Affiche%20A3-femmes-enceintes%20VF.pdf

Depuis la commercialisation de l'isotrétinoïne, sa législation n'a fait qu'évoluer. La France a été l'un des précurseurs afin de renforcer la sécurité de prescription et d'utilisation de ce médicament. De plus, la France a également été un des principaux pays européens à vouloir une harmonisation européenne.

Il est à noter qu'au niveau mondial, une récente étude menée sur les femmes de Corée du Sud rapporte encore 650 femmes exposées à l'isotrétinoïne au cours de la grossesse entre 2010 à 2016. Ainsi, une très grande disparité demeure en ce qui concerne la législation des médicaments dans le monde.(52)

2. Valproate de sodium (53)

L'évolution de la législation du valproate de sodium a été plus longue à se mettre en place. Ceci peut paraitre surprenant sachant qu'une partie du risque tératogène était déjà connu depuis les années 80. Plus récemment, dans les années 2000, l'augmentation du retard du développement chez les enfants exposés *in utero* a entraîné la mise en place de mesures.

2.1 Première mesure

En 2007, l'agence européenne du médicament (EMA) a réalisé une réévaluation du rapport bénéfices/risques sur l'ensemble des médicaments chez la femme en âge de procréer et chez la femme enceinte. En 2014, la conclusion de cette réévaluation a été que le risque de malformation congénitale est très important avec la prise de l'acide valproïque pendant la grossesse. Suite à cette réévaluation, l'ANSM a changé les règles de prescriptions en mai 2015.

Les nouvelles règles concernant la prescription et la délivrance sont :

Prescription :

- Ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses ;
- la prescription initiale annuelle est réservée à un spécialiste (neurologue, psychologue ou pédiatre) ;
- un accord de soin doit être signé après information complète sur les risques (Annexe 4) ;
- le renouvellement limité à un an peut être fait par tout médecin ;
- au bout d'un an une réévaluation doit être faite par le spécialiste ;
- une brochure d'information doit être remise à la patiente ;
- un moyen de contraception efficace doit être utilisé par les filles/femmes en âge de procréer.

Délivrance :

- présentation de l'accord de soin et de la prescription initiale du spécialiste (pour chaque délivrance) ;
- pour toutes patientes qui étaient en cours de traitement, un délai a été laissé pour consulter le spécialiste pour une réévaluation de leur maladie et obtenir la prescription initiale annuelle.

2.2 Deuxième mesure

En février 2017, une nouvelle mesure a été mise en place avec l'introduction d'un « carte patiente » à remettre par le professionnel de santé. Cette carte-patiente vient compléter les trois autres documents déjà présents afin de renforcer une fois de plus la sécurité lors de l'emploi du traitement (guide d'information pour les médecins prescripteurs, brochure d'information pour la patiente et/ou son représentant et formulaire d'accord de soins).

Cette carte se présente sous la forme d'une petite carte « mémo » où les principales informations sont marquées (indication du médicament, risque de malformation, contraception, …). (Annexe 5) Une nouvelle version plus complète du « guide d'information pour les médecins » a été donnée en juillet 2007 aux médecins rappelant les risques du traitement et les grandes lignes sécurisant l'instauration et le renouvellement du traitement. (Annexe 6)

2.3 Dernière mesure :

Et comme pour l'isotrétinoïne, le valproate de sodium a vu apparaître un pictogramme sur sa boite. (Fig. 27)

Fig. 27 : Nouvelle boite de Dépakine Chrono 500 mg

Conclusion

La Dépakine® et l'isotrétinoïne sont des médicaments tératogènes puissants ayant de grave répercussion sur l'enfant. En effet, les enfants de femmes prenant ces médicaments présentent un taux de malformations significativement supérieur par rapport à la population générale. Ces médicaments peuvent occasionner principalement une fausse couche, un syndrome polymalformatif, une spina bifida et une diminution du quotient intellectuel significative pour l'enfant ...

Cependant, malgré la gravité de ses effets indésirables, Dépakine® et l'isotrétinoïne tiennent un rôle important dans l'arsenal thérapeutique de l'épilepsie et de l'acné de par leur efficacité indiscutable. C'est pour cette raison qu'un retrait du marché n'est pas envisageable puisqu'ils conservent incontestablement un rapport bénéfice/risque positif.

Par conséquent le gouvernent, avec l'aide de l'ANSM, a mis en place une multitude de nouvelles mesures afin de limiter les effets tératogènes. Cependant, même si le nombre de grossesses au cours desquelles le fœtus a été exposé *in utéro* à l'une des molécules a fortement diminué au cours des dernières années, il reste encore trop élevé. Ce nombre peut sûrement encore diminuer avec l'aide des professionnels de santé, la mise en place de nouvelles mesures, le renforcement des études précliniques et cliniques et la mise sur le marché de nouvelles molécules présentant une efficacité comparable mais dépourvues d'effets tératogènes. Afin de maintenir une sécurité d'emploi, il est essentiel qu'à chaque prescription le rapport bénéfice/risque soit évalué. De même, il est également indispensable de s'assurer de la compréhension de la patiente sur les risques encourus au cours d'une éventuelle grossesse.

Bibliographie :

1. Ulrich D. Atlas de poche d'EMBRYOLOGIE. Flammrion. 2006.
2. Encha-Razavi F, Escudier E. Embryologie humaine. Masson. 2008.
3. Bavoux F, Elefant E, Rey E, Pons G. Grossesse et médicaments. Médecine Thérapeutique. 16 févr 2001;7(1):69:81.
4. Blin A, Pillon F. Médicaments et grossesse, application à l'exercice officinal. Actual Pharm. déc 2017;56(571):33:7.
5. Dimassi S, Tilla M, Sanlaville D. Anomalies chromosomiques. J Pédiatrie Puériculture. nov 2017;30(5-6):249:70.
6. lecrat. Les médicaments dangereux pendant la grossesse [Internet]. [cité 18 mars 2018]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=742
7. CHAI L-L. ISOTRTINOINE ORALE : MEDICAMENT TÉRATOGENE. RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE.
8. Marianna anite. TÉRATOGENICITE : ISOTRETINOINE ET GROSSESSE.
9. lecrat. Médicaments et grossesse [Internet]. [cité 18 mars 2018]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=24
10. Vauzelle C, Elefant E, Vert P. Médicaments et grossesse : aspects néonatals. Rev Médecine Périnatale. mars 2014;6(1):29:38.
11. Panchaud A, Weisskopf E, Winterfeld U, Baud D, Guidi M, Eap CB, et al. Médicaments et grossesse : modifications pharmacocinétiques et place du suivi thérapeutique pharmacologique. Thérapie. mai 2014;69(3):223:34.
12. Wiles MD, Hardman JG, Moppett IK. Pharmacokinetic variation. Anaesth Intensive Care Med. 2008;9(8):369–371.
13. Dawes M, Chowienczyk PJ. Pharmacokinetics in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. déc 2001;15(6):819–26.
14. Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. Pharmacotherapy for Mood Disorders in Pregnancy. J Clin Psychopharmacol. avr 2014;34(2):244:55.
15. Houin G. Principes pharmacocinétiques de l'adaptation de la posologie: définitions et sources de variabilité. Rev Fr Lab. 1998;1998(304):25–31.
16. Bogaert MC, Thiery M. Pharmacokinetics and pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1983;16(4):229–235.
17. Comité editorial pédagogique de l'UVMaf. Le placenta : anatomie et physiologie. 2010.
18. Elefant E, Vauzelle C, Cournot M-P, Beghin D. Médicaments et grossesse. Médecine Thérapeutique. 2010;16(3):223–230.
19. LA GROSSESSE CHEZ LA FEMME EPILEPTIQUES : ENJEUX THERAPEUTIQUE ET RISQUES TÉRATOGÈNES.
20. Anti-épileptiques : Les Points essentiels [Internet]. [cité 30 mars 2018]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels
21. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 30 mars 2018]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0200190.htm
22. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier M-C. Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate. Thérapie. mai 2010;65(3):233:40.
23. synthese elaborée collectivement par la rédaction. Acide valproÏque : des effets à longs terme sur les enfants exposés in utero. 2009;29(311):667:9.
24. VIDAL. In 2017.
25. Lim C. 12/12 L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Soins Cadres. févr 2014;23(89):S27:8.

26. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. N Engl J Med. 2010;362(23):2185–2193.
27. Artama m, all. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring.
28. Nulman I, Laslo D, Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy. Drugs. 1999;57(4):535–544.
29. Moore S, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd D, Montgomery T, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. J Med Genet. juill 2000;37(7):489-97.
30. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Liporace JD, Loring DW, et al. In utero antiepileptic drug exposure. Neurology. 8 août 2006;67(3):407:12.
31. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. N Engl J Med. 16 avr 2009;360(16):1597-605.
32. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioral Functioning at Age 3 Years. Epilepsy Behav EB. oct 2011;22(2):240.
33. 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. mars 2013;12(3):244:52.
34. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. Epilepsy Behav. nov 2013;29(2):308-15.
35. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. JAMA. 24 avr 2013;309(16):1696-703.
36. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. N Engl J Med. 16 avr 2009;360(16):1597-605.
37. N. Adab, all. The longer term outcome of children born to mohters with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;
38. Vinten J, Adab N, Kini U, Gorry J, Gregg J, Baker GA, et al. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. Neurology. 22 mars 2005;64(6):949:54.
39. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Children born to mothers who took Valproate products while pregnant may have impaired cognitive development [Internet]. [cité 28 mars 2018]. Disponible sur: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm261543.htm#sa
40. Synthèse_Etude_exposition_valproate-aout2016.pdf.
41. de commerce de Hoffmann-La M, Limitée R. PrACCUTANE™ ROCHE®. 1982;
42. Berbis P. Rétinoïdes: mécanismes d'action. In: Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. Elsevier; 2010. p. S97–S103.
43. Dréno B. Traitement de l'acné. Presse Médicale. 2005;34(7):540–543.
44. Berbis P. Rétinoïdes par voie générale (acitrétine-isotrétinoïne). In: Annales de dermatologie et de venereologie. Elsevier; 2007. p. 935–941.
45. Elefant E. Tératogenèse des reétinoïdes par voie orale. 1992;12(124):617: 20.
46. Guillonneau M, Jacqz-Aigrain E. Les effets tératogènes de la vitamine A et de ses dérivés. Arch Pédiatrie. 1997;4(9):867–874.
47. Rouzès A, Jonville-Béra A-P. Isotrétinoïne et grossesse : bilan français de 25 années de suivi. Thérapie. janv 2014;69(1):53-63.
48. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic Acid Embryopathy. N Engl J Med. 3 oct 1985;313(14):837:41.

49. BERNARD P, LEBRUN-VIGNES B, DUMARCET N, ALLUE D, BEKKAI S, BEYLOT C, et al. Recommandations de bonne pratique: traitement de l'acné par voie locale et générale. In: Annales de dermatologie. 2008. p. S75–S136.
50. Traitement de l'acné : surveillance particuliere pour l'isotrétinoïne. 2006;334.
51. Gé C. CURACNE Gé 5 mg, capsule molle. :26.
52. Han J-Y, Choi J-S, Ahn HK. Isotretinoin exposure during pregnancy in South Korea. Reprod Toxicol. sept 2017;72:38.
53. ANSM: nouvelles conditons de prescriptions et de délivrance de la Dépakine. Internet Avril 2018. Disponible sur www.ansm.sante.fr.

Annexes

Annexe 1 : Bilan biologique à effectuer

ANNEXE 3

Liste des points à vérifier pour la prescription

Tableaux de suivi des patients

Suivi chez la femme

Modalités de prescription	CONSULTATIONS tous les mois							
	Avant la prescription	**1ère prescription isotrétinoïne**	**1er mois**	**2ème mois**	**3ème mois**	**nième mois**	**1 mois après arrêt**	**5 semaines après arrêt**
Remise d'informations aux patientes								
- Notice	■							
- Brochure sur la contraception associée à un traitement par Isotrétinoïne (Roaccutane ou un de ses génériques)	■							
- Formulaire d'accords de soins	■							
Formulaire d'accord de soins								
- signature		■						
Evaluation de la compréhension		■	■	■	■	■	■	
Contraception efficace (1)	■	■	■	■	■	■	■	
Tests de grossesse (2,3)								
- vérification de la négativité du test prescrit le mois précédant		■	■	■	■	■		■
- prescription	■	■	■	■	■	■		
Dosages des transaminases, Chol., T.G. (4)								
- prescription du dosage	■	■				(4)		
- vérification de la normalité		■	■			■ Tous les 3 mois		
Examen clinique	■		■	■	■	■		

(1) Au minimum, 1 méthode de contraception efficace ininterrompue. Préférentiellement, 2 méthodes complémentaires de contraception, incluant 1 méthode mécanique
(2) 1er test : test de grossesse (recherche hCG plasmatiques) à faire le 2ème ou 3ème jour du cycle menstruel
(3) Tous les tests suivants : tests de grossesse (recherche hCG plasmatiques) mensuels à réaliser dans les 3 jours précédant la consultation
(4) Dosages à réaliser tous les 3 mois en suivi, sauf lorsque des circonstances médicales particulières justifient des contrôles plus fréquents

Suivi chez l'homme

Modalités de prescription	Avant la prescription	1ère prescription d'isotrétinoïne	Après 1 mois à dose max.	Tous les 3 mois
Notice d'information - remise	■			
Dosage des transaminases, Chol., T.G. (4) - prescription du dosage -vérification de la normalité	■	■ ■	■	■
Examen clinique	■		■	■

(4) Dosages à réaliser tous les 3 mois en suivi, sauf lorsque des circonstances médicales particulières justifient des contrôles plus fréquents

Les capsules non utilisées en fin de traitement doivent être rapportées au pharmacien.

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

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

Formulaire d'accord de soins et de contraception destiné aux femmes en âge de procréer traitées par xxxx (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique.
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 dont 1 méthode locale.

[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 XXXXX.

La durée du traitement est habituellement de 16 à 24 semaines.

1. 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 xxxxxx (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique.
2. Je ne dois pas prendre xxxxx (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique si je suis enceinte.
3. Je ne dois pas tomber enceinte ni durant le traitement par xxxxxx (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique, ni pendant le mois qui suit la fin du traitement.
4. Je dois utiliser **au moins 1 méthode de contraception efficace, et de préférence 2 méthodes dont 1 locale (préservatif par exemple), au moins un mois avant le début du traitement par** xxxxxx (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique**, 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 suivants que m'a donnés mon médecin : copie de la Notice de xxxxxxx (isotrétinoïne) et brochure sur la contraception associée à un traitement par xxxxxx (isotrétinoïne) .
5. Je dois effectuer un test de grossesse (le 2e ou 3e jour des règles) avant de commencer le traitement par xxxxxx (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique.
6. Si mon test est négatif, je m'engage à débuter le traitement le plus tôt possible et au plus tard dans les 7 jours suivants la prescription de xxxxxx (isotrétinoïne) .
7. 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.
8. Je dois immédiatement arrêter de prendre xxxxxx (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique et consulter rapidement mon médecin si le test de grossesse n'est pas négatif, si je pense être enceinte, si je n'ai pas mes règles, si j'ai arrêté ma contraception ou si j'ai eu un rapport sexuel sans utiliser de contraception.
9. 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 mesures de précaution nécessaires associés au traitement par xxxxxxxx (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique.

Votre médecin prescripteur a répondu à toutes vos questions à propos de xxxxx (ISOTRÉTINOÏNE).

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.

Afssaps – novembre 2007

60

Annexe 3 : Feuille information patiente

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

CE QU'IL FAUT SAVOIR AVANT DE COMMENCER UN TRAITEMENT PAR ISOTRÉTINOÏNE ORALE

Votre médecin vient de vous proposer l'isotrétinoïne pour le traitement d'une acné sévère, car les traitements précédents (antibiotiques par voie orale et traitement local) n'ont pas été suffisamment efficaces.

Avant de commencer le traitement il est important de discuter avec votre médecin des risques associés au traitement et décrits dans cette plaquette. Comme tous les médicaments, l'isotrétinoïne peut être responsable d'effets indésirables.

Une attention particulière doit notamment être portée sur certains effets graves :

- les malformations du fœtus si l'isotrétinoïne est prise pendant la grossesse (risque tératogène) ;
- les troubles psychologiques, en particulier les troubles dépressifs.

Pour les patientes (jeunes filles et jeunes femmes) :

- vous devrez signer un accord de soin et de contraception ;
- un carnet-patiente vous sera remis et devra vous accompagner tout au long de votre traitement.

Le risque de malformations graves du fœtus

L'isotrétinoïne est tératogène. Cela signifie que ce médicament peut provoquer des malformations graves pour l'enfant à naître. **Vous ne devez donc pas débuter une grossesse** pendant le traitement et dans le mois qui suit l'arrêt du traitement.

6 règles à respecter pour prévenir ce risque

- Utilisez une **méthode de contraception efficace** même en l'absence d'activité sexuelle. Demandez conseil à votre médecin ou reportez-vous au carnet-patiente ou à la brochure contraception qu'il vous remettra.
- **Conservez votre accord de soin et de contraception signé** dans votre carnet-patiente.
- **Présentez votre carnet-patiente** à chaque visite chez votre médecin et à votre pharmacien.
- Effectuez un **test sérologique de grossesse** tous les mois pendant le traitement et 5 semaines après l'arrêt du traitement.
- Ne donnez pas ce médicament à d'autres personnes même si elles présentent des symptômes identiques.
- Rapportez à votre pharmacien toutes les capsules restantes à la fin du traitement.

- **PRÉSENTEZ VOTRE CARNET-PATIENTE à votre médecin lors de chaque consultation et à votre pharmacien à chaque délivrance. Cette démarche est obligatoire pour que votre traitement vous soit délivré.**
- **Contactez IMMÉDIATEMENT votre médecin si vous constatez un retard de règles ou si pour toute autre raison vous pensez être enceinte.**

Le risque de dépression et autres troubles psychologiques

Certains patients sous traitement par l'isotrétinoïne ou peu de temps après son arrêt ont présenté des **troubles psychologiques, en particulier des troubles dépressifs**.

Ces troubles se traduisent par des symptômes tels que tristesse, anxiété, changement d'humeur, crises de larmes, irritabilité, perte de plaisir ou d'intérêt dans des activités sociales ou sportives, excès ou perte de sommeil, changement de poids et d'appétit, baisse de la performance scolaire ou au travail, troubles de concentration.

Dans de très rares cas, certains patients recevant de l'isotrétinoïne ont présenté des **idées ou des conduites suicidaires**.

Bien que le lien entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de ces troubles ne soit pas établi, une attention particulière doit être portée sur la survenue de troubles de l'humeur.

- **Signalez à votre médecin tous les antécédents personnels et familiaux de troubles psychologiques et psychiatriques.**
- **Discutez de votre traitement avec votre entourage qui pourrait constater des changements d'humeur que vous-même n'avez pas remarqués.**
- **Prévenez IMMÉDIATEMENT votre médecin si vous ou votre entourage constatez un changement de l'humeur.**

ansm.sante.fr

Annexe 4 : Accord de soins pour la Dépakine

Version 2 – juillet 2017

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

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/SON REPRÉSENTANT 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 ARRETER de prendre mon traitement de l'épilepsie sans que mon médecin ne me l'ait demandé ☐
- Que je ne DOIS PAS ARRETER 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 5 : Carte a donné aux patientes lors de la délivrance

Valproate et grossesse - Eléments essentiels à retenir

Nom: Date:

- 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.

▼ 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.

Ce que vous devez faire

- 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.

Gardez cette carte avec vous pendant toute la durée du traitement pour toujours savoir quoi faire

Annexe 6 : Guide

ansm CE DOCUMENT EST DIFFUSÉ SOUS L'AUTORITÉ DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ (ANSM)

Prise en charge des femmes en âge de procréer susceptibles d'êtres traitées par DEPAKOTE® (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE® (valpromide)

GUIDE A DESTINATION DES MEDECINS PRESCRIPTEURS

Ce guide est fourni dans le cadre des mesures de réduction du risque mises en place pour le divalproate de sodium et le valpromide.

Ce guide vous fournit notamment des informations sur :

- **les risques associés à une exposition in utero au valproate**
- **les conditions de prescription et de délivrance des spécialités DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide)**
- **la prise en charge des femmes en âge de procréer susceptibles d'êtres traitées par ces spécialités**

Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit de DEPAKOTE® ou DEPAMIDE®, sur la base de données publique des médicaments http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

Version 2 – juillet 2017

MESSAGES CLÉS

RAPPEL IMPORTANT

Parmi les spécialités à base de valproate, SEULES les spécialités DEPAKOTE et DEPAMIDE sont indiquées dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium chez l'adulte.

Les autres spécialités à base de valproate (DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPAKINE et spécialités génériques à base de valproate de sodium), ne sont indiquées que dans le traitement de l'épilepsie.

En raison de leur potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero au valproate (y compris les dérivés suivants : divalproate de sodium et valpromide), et compte tenu de l'existence de prises en charges thérapeutiques alternatives, il ne doit pas y avoir de grossesses sous DEPAKOTE et DEPAMIDE.

1/ Rappel sur le risque d'issues anormales de grossesse

Le valproate (y compris les dérivés suivants : divalproate de sodium et valpromide) est un principe actif aux effets tératogènes connus qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. Les nouvelles données disponibles confirment également que l'exposition in utero est associée à un risque accru de troubles neurodéveloppementaux.

Le risque de malformations congénitales est en moyenne de 10,7 % (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 à 3 %.

Troubles neurodéveloppementaux :

- Des études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés in utero au valproate montrent que **jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance. Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés in utero au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques.**
- Les données disponibles montrent que les enfants exposés in utero au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins.
- Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés in utero au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

2/ Nouvelles contre-indications :

Les spécialités DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide) sont désormais contre-indiquées :
- chez la femme enceinte
- et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace.

Le traitement par ces spécialités doit être interrompu dès qu'une femme envisage une grossesse et en cas de découverte d'une grossesse.
En cas d'exposition accidentelle pendant la grossesse, il conviendra d'informer pleinement la patiente sur les risques encourus pour le foetus et d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Le traitement thymorégulateur pourra être rétabli au plus tôt après l'accouchement du fait du risque de décompensation dans le post-partum.

3/ Conditions de prescription et de délivrance de DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide) :

Chez les femmes en âge de procréer avec contraception efficace : la prescription initiale annuelle des spécialités DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide) est réservée aux psychiatres.
Le renouvellement est non restreint et peut donc être effectué par un médecin généraliste.
Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale annuelle nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente.

La délivrance par le pharmacien ne peut se faire que sur présentation :

- de cet accord de soins
- de l'ordonnance du psychiatre
- et le cas échéant, de l'ordonnance de renouvellement du médecin généraliste.

4/ Modalités de prise en charge thérapeutique :

A l'attention des psychiatres :

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.

Chez ces femmes, le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement et à intervalles réguliers au cours du traitement, au moins une fois par an.

Le traitement doit impérativement être interrompu dès qu'une grossesse est envisagée (ou en cas de découverte d'une grossesse).

Il est fortement recommandé de réaliser un test de grossesse mensuellement.

Assurez-vous que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte (test plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml) :
- à l'instauration du traitement ;
- et à intervalles réguliers pendant le traitement.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et être complètement informées des risques associés à l'utilisation des spécialités DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide) pendant la grossesse.

Chez les femmes envisageant une grossesse, **le traitement doit être interrompu avant le début de la grossesse, et toutes les mesures doivent être mises en œuvre avant la conception pour recourir à d'autres thérapeutiques appropriées** (non médicamenteuses et/ou médicamenteuses).

Une information complète doit être délivrée à la patiente et/ou son représentant légal*, en s'assurant qu'ils ont bien compris les risques associés à l'utilisation de DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) pendant la grossesse.

Des documents sont à votre disposition pour vous y aider :

- Une brochure d'information à remettre à la patiente : elle résume les informations de sécurité sur le risque pour l'enfant à naître en cas d'exposition pendant la grossesse, et souligne les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique
- Une carte patiente : qui rappelle les éléments essentiels à retenir concernant valproate et grossesse
- Un formulaire d'accord de soins :
  - Il doit être complété et signé par vous et par la patiente et/ou son représentant légal* lors de chaque prescription initiale annuelle
  - Un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente
  - Un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne toute délivrance du médicament
  - Un exemplaire signé doit être transmis au médecin traitant.

A l'attention des médecins généralistes :

Vous n'avez pas le droit d'initier un traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide). Seul le psychiatre en a la possiblité.

Si votre patiente envisage une grossesse, elle devra consulter rapidement son psychiatre qui devra interrompre son traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) avant le début de la grossesse et mettre en œuvre toutes les mesures pour recourir à d'autres thérapeutiques (non médicamenteuses et/ou médicamenteuses) appropriées avant la conception.
Une consultation pré-conceptionnelle est fortement recommandée.

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

CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR AU SUJET DES RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DE VALPROATE CHEZ LA FEMME

Le valproate (y compris les dérivés suivants : divalproate de sodium et valpromide), est un principe actif aux effets tératogènes connus, qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. L'exposition in utero au valproate est également associée à un risque accru de troubles neurodéveloppementaux. Ces risques sont décrits ci-dessous.

1 MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Les données d'une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est en moyenne de 10,7 % (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 % à 3 %[1]. Les données disponibles montrent que ce risque est dose-dépendant et qu'il est plus élevé pour des doses fortes. Cependant aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée.

Les malformations le plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural, des dysmorphies faciales, des fentes labiales et palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et urogénitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

2 TROUBLES NEURODEVELOPPEMENTAUX

Les enfants exposés in utero au valproate ont un risque accru de présenter des troubles du développement. Le risque semble dose-dépendant, mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse.

Des études[2-6] menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés in utero au valproate montrent que jusqu'à 30 % à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire.
Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés in utero au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques[7]. Bien que le rôle de facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés in utero est indépendante du QI maternel.
Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.
Les données disponibles montrent que les enfants exposés in utero au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins[8].

Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés in utero au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)[9].

QUELLE PRISE EN CHARGE POUR VOS PATIENTES ?

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) **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.

Chez ces femmes, le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement et à intervalles réguliers au cours du traitement.

Le traitement doit impérativement être interrompu dès qu'une grossesse est envisagée (ou en cas de découverte d'une grossesse).

Il est fortement recommandé de réaliser un test de grossesse mensuellement.

A PRESCRIPTION INITIALE ANNUELLE CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCREER QUI N'ENVISAGE PAS DE GROSSESSE

Si vous envisagez de prescrire DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) à votre patiente :

1- Confirmez que ce traitement est la seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente

2- Assurez-vous que la patiente n'est pas enceinte (test plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml)

3- Délivrez une information complète à votre patiente et aux membres de sa famille/ses représentants* en discutant des points suivants :

- Risques associés à la prise de DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) au cours de la grossesse
- Nécessité d'utiliser impérativement une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement pour éviter toute grossesse non désirée
- Nécessité de consulter en urgence si la patiente pense être enceinte
- Nécessité d'une réévaluation du traitement au moins une fois par an et si la patiente change d'avis et envisage une grossesse

Pour vous y aider, une brochure d'information à remettre à la patiente ainsi qu'une carte patiente résument les informations de sécurité sur le risque pour l'enfant à naître et soulignent les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique.

Assurez-vous que votre patiente et/ou ses représentants* :

- A/ont bien compris la nature et l'importance des risques d'une exposition pendant la grossesse, en particulier des risques tératogènes et des risques de troubles neuro-développementaux
- A/ont bien compris la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement
- A/ont compris la nécessité de consulter en urgence en cas de grossesse
- A/ont reçu la brochure d'information patiente et la carte patiente
- A/ont reçu, complété et signé le formulaire d'accord de soins (également complété et signé par vos soins) :
  - un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
  - un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne la délivrance du médicament.
  - un exemplaire signé doit être transmis au médecin traitant.

Demandez à votre patiente de vous consulter en amont si elle change d'avis et souhaite envisager une grossesse.

B REEVALUATION DU TRAITEMENT CHEZ UNE FEMME EN AGE DE PROCREER QUI ENVISAGE UNE GROSSESSE

- **Si une grossesse est envisagée, le traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) doit être interrompu avant le début de la grossesse.**

  Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour avoir recours à d'autres thérapeutiques (non médicamenteuses et/ou médicamenteuses) avant cette grossesse.

C GROSSESSES NON PRÉVUES

Le traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) doit être interrompu.

Programmez une consultation en urgence avec votre patiente afin d'envisager les solutions relatives à la poursuite ou non de sa grossesse.

Dans le cas où la patiente souhaite poursuivre cette grossesse, il conviendra d'informer pleinement la patiente sur les risques associés à l'exposition à ce médicament et d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Assurez-vous qu'une surveillance adéquate sera mise en place :

- surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter de possibles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.
- suivi spécifique de l'enfant après sa naissance.

Le cas échéant, une prise en charge médicamenteuse pourra être rétablie au plus tôt après l'accouchement du fait du risque de décompensation dans le post-partum.
La patiente ne doit pas allaiter si elle prend DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide).

RÉSUMÉ

PRESCRIPTION ANNUELLE CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER QUI N'ENVISAGE PAS DE GROSSESSE

1. **Ne prescrivez DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance à toutes les autres alternatives**
2. **Assurez-vous que la patiente n'est pas enceinte** (test plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml négatif)
3. Informez votre patiente de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement
4. Expliquez les risques pour l'enfant à naître associés à l'utilisation de DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) pendant la grossesse
5. Assurez-vous que votre patiente a reçu la brochure d'information et la carte patiente, et qu'elle a signé le formulaire d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical de la patiente, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant)
6. Demandez à votre patiente de vous consulter en amont si elle change d'avis et souhaite envisager une grossesse
7. Demandez à votre patiente de vous consulter **en urgence** en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte

REEVALUATION DU TRAITEMENT CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER QUI ENVISAGE UNE GROSSESSE

1. **Le traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) doit être interrompu**
2. **Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour avoir recours à d'autres thérapeutiques** (médicamenteuses et/ou non médicamenteuses) avant cette grossesse

GROSSESSES NON PRÉVUES

1. **Le traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) doit être interrompu**
2. Programmez une consultation en urgence afin d'envisager les solutions relatives à la poursuite ou non de cette grossesse

Si la patiente souhaite poursuivre sa grossesse :

3. Assurez-vous qu'elle a bien compris les risques associés à l'exposition et la nécessité d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations
4. Si aucun traitement thymorégulateur alternatif n'est prescrit pendant la grossesse, le traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) pourra être rétabli au plus tôt après l'accouchement ou dès la fin de l'allaitement maternel du fait du risque de décompensation dans le post-partum
5. Assurez-vous qu'un suivi spécifique de l'enfant sera mis en place, après sa naissance

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relative à la sécurité de l'emploi Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr.

Références

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.
2. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan *L et al.* Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. Epilepsia 2010 October;51(10):2058-65.
3. Cummings *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch. Dis. Child* 2011;96:643-647.
4. Meador K et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597-1605.
5. Thomas S.V *et al.* Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. Epilepsy and Behaviour 2008(13):229-236.
6. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. Neurology. 2012;78(16):1207-1214.
7. Meador K *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 March;12(3):244-252.
8. Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
9. Cohen M.J et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246.

LETRILLARD Thomas

MEDICAMENTS TERATOGENES AU COURS DE LA GROSSESSE : DEPAKINE® ET ISOTRETINOÏNE.

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2018

Mots-clefs : Tératogène, Grossesse, Isotrétinoïne, Dépakine, Malformations

RESUME : Depuis la catastrophe du thalidomide l'effet tératogène d'un médicament est une notion qui effraie. Il existe sur le marché de nombreux médicaments considérés comme médicaments tératogènes. La Dépakine® et l'isotrétinoïne sont deux médicaments ayant un fort potentiel tératogène et qui sont au cœur des préoccupations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament. La Dépakine® a une place importante dans le traitement de l'épilepsie avec encore certain mystère (mécanisme d'action non connue). Il s'agit de l'un des antiépileptiques le plus tératogène, à l'origine de malformations congénitales graves (spina bifida, diminution du quotient intellectuel chez l'enfant, ...).

L'isotrétinoïne, un dérivé de synthèse de la vitamine A, est utilisé dans le traitement de l'acné sévère. Il fut révolutionnaire pour le traitement de l'acné par son puissant pouvoir sébostatique. Son effet tératogène est connu depuis sa commercialisation, provoquant des malformations congénitales à différents niveaux : cardiaque, squelettique, SNC, thymus et craniofaciale.

Compte tenu de ces problèmes, la Dépakine® l'isotrétinoïne sont des médicaments très suivis par les différentes autorités de santé. Des nouvelles règles de prescriptions et de délivrances plus strictes chez les femmes en âge de procréer ont été mises en places, afin de diminuer le nombre de grossesse exposés à la Dépakine® et l'isotrétinoïne.

Keyword : Teratogenic, Pergnancy, Isotretinoin, Dépakine, Malformation

ABSTRACT : Teratogenic effect has been a growing source of concern since the thalidomide scandal. Most commercialized drugs are considered teratogenic medicines. Depakine and isotretinoin have a strong teratogenic potential and are a central concern for the French national agency for medicines (ANSM). Depakine plays a significant role in the treatment of epilepsy while we hardly know its mechanism of action. Depakine is one of the most teratogenic antiepileptic causing serious congenital malformations such as spina bifida or decrease of IQ in children.

Isotretinoin, a derivative of vitamin A, is used in the treatment of severe acne for its strong sebostatic power. Its teratogenicity, known since it had been commercialized, causes congenital malformations in the heart, the skeleton, the CNS, the thymus or the craniofacial region.

Thus, Depakine and isotretinoin are closely monitored by health authorities. In order to decrease the number of pregnancy exposed to Depakine and isotretinoin, stricter rules of prescription and delivery have been set for women of childbearing potential.

JURY :

Président : Mme BALTORA-ROSSET Sylvie

Membres : Mr CHILLON Jean-Marc

Mme AZEMA Christine