



HAL
open science

Nouvelle réglementation spécifique à la France : un pictogramme sur les médicaments dangereux chez la femme enceinte

Sophie Hignard

► **To cite this version:**

Sophie Hignard. Nouvelle réglementation spécifique à la France : un pictogramme sur les médicaments dangereux chez la femme enceinte. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02147471

HAL Id: dumas-02147471

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02147471>

Submitted on 4 Jun 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.

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Sophie Hignard

**Nouvelle réglementation
spécifique à la France :
un pictogramme sur les
médicaments dangereux
chez la femme enceinte**

Thèse soutenue à Rennes

Le 22 Octobre 2018

devant le jury composé de :

Giulio GAMBAROTA

Maître de Conférences – Université de Rennes 1
Président du Jury

Michèle DAVID

Maître de Conférences – Université de Rennes 1
Directrice de thèse

Marine MOREAU

Pharmacien Affaires Réglementaires - Laboratoire GlaxoSmithKline
Examineur

Hervé BRUCHET

Pharmacien d'officine
Examineur

LISTE DES ENSEIGNANTS (Année 2017-18)

Professeurs :

- BOUSTIE Joël
- BURGOT Gwenola
- DONNIO Pierre-Yves
- FAILI Ahmad
- FARDEL Olivier
- FELDEN Brice
- GAMBAROTA Giulio
- GOUGEON Anne
- LAGENTE Vincent
- LE CORRE Pascal
- LORANT Elisabeth
- MOREL Isabelle
- SERGENT Odile
- SPARFEL-BERLIVET Lydie
- TOMASI Sophie
- URIAC Philippe
- VAN DE WEGHE Pierre
- VERNHET Laurent

Professeurs associés :

- BUREAU Loïc
- DAVOUST Noëlle

Professeurs émérites :

- CILLARD Josiane

Maitres de Conférences :

- ABASQ-PAOFAI Marie-Laurence
- ANINAT Caroline
- AUGAGNEUR Yoann
- BEGRICHE Karima
- BOUSARGHIN Latifa
- BRANDHONNEUR Nolwenn
- BRUYERE Arnaud
- BUNETEL Laurence
- CHOLLET-KRUGLER Marylène
- COLLIN Xavier
- CORBEL Jean-Charles
- DAVID Michèle
- DELALANDE Olivier
- DELMAIL David
- DION Sarah
- DOLLO Gilles
- GICQUEL Thomas
- GILOT David
- GOUAULT Nicolas
- HITTI Eric
- JEAN Mickaël
- JOANNES Audrey
- LECUREUR Valérie
- LE FERREC Eric
- LE GALL-DAVID Sandrine

- GUILLOUZO André
- LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice
- LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise
- MARTIN-CHOULY Corinne
- MINET Jacques
- NOURY Fanny
- PINEL-MARIE Marie-Laure
- PODECHARD Normand
- POTIN Sophie
- RENAULT Jacques
- ROUILLON Astrid
- LE PABIC Hélène

Assistants Hospitalo-Universitaires (AHU) :

- BACLE Astrid
- BOUVRY Christelle

ATER :

- PALAZZO Claudio
- VICTONI Tatiana

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à exprimer mes remerciements aux membres du jury de cette thèse :

A Giulio Gambarota, c'est un grand honneur de vous avoir comme Président de thèse. Merci pour votre professionnalisme et votre bonne humeur qui a toujours rendu vos cours très intéressants et interactifs.

A Michèle David, merci d'avoir accepté d'être ma Directrice de thèse, vous qui m'avez accompagnée, soutenue et encouragée tout au long de mon cursus, notamment lors de mes choix de filières et de stages. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité, et vos conseils très précieux tout au long de la rédaction de cette thèse. Je vous souhaite de tout cœur une belle et heureuse retraite.

A Marine Moreau, merci de m'avoir impliquée dans tes activités de chargée de gamme, et d'avoir été disponible à tout moment au cours de cette année d'alternance pour répondre à mes interrogations et me conseiller.

A Hervé Bruchet, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, en apportant ainsi votre expérience de pharmacien d'officine dans la problématique des pictogrammes « femmes enceintes ».

A Valérie Barat Leonhardt, merci de m'avoir accueillie au sein du service Affaires Réglementaires chez GlaxoSmithKline, merci pour tes conseils précieux et ton expertise sur de nombreux sujets. A Lisa Receveur et Clara Van Respaille, alternantes avec moi dans le service, merci pour les moments formidables passés en votre compagnie durant cette année. Je remercie également toute l'équipe du service Affaires Réglementaires.

A mes parents, pour votre soutien et vos encouragements depuis toujours dans tout ce que j'entreprends. Merci d'avoir été présents durant les moments difficiles en PACES, lors de mon déménagement à Paris, et pendant toutes ces années de pharmacie. Vous m'avez également permis de faire de très beaux voyages en famille et de passer de merveilleux moments tous ensemble.

A ma grande sœur Mathilde, avec qui je partage une complicité unique. Tu es présente dans presque tous mes souvenirs d'enfance car nous étions inséparables (au point de ne pas vouloir nous faire d'autres amis !). Merci pour ces bons moments lorsque nous habitons ensemble boulevard de Verdun, je me souviendrai toujours de nos fous rires et de la souche qui mettait des poils partout ! Je serai docteur en Pharmacie avant toi, j'espère que tu ne m'en voudras pas !

A mon petit frère Arnaud, merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse et ta tendresse. Dès que je te retrouve, les fous rires ne sont jamais bien loin ! Tu seras le seul de la famille à ne pas être pharmacien, mais je te souhaite bon courage pour tes études !

A David Bigat, merci pour ton soutien dans tout ce que j'entreprends, tes petites attentions envers moi, et tous ces merveilleux moments et ces week-ends passés ensemble. Tu trouves toujours les mots pour me rassurer et tu as le don de me faire beaucoup rire. Ne t'inquiète pas, dans moins d'un an, c'est toi qui présenteras ta thèse devant un jury et moi qui serai assise à t'écouter !

A mes amies Morgane Le Cam, Lucie Guermont, Anne Taillandier, Julie Hilaire, merci pour votre gentillesse et votre soutien depuis la deuxième année de pharmacie jusqu'à aujourd'hui. J'ai de très nombreux souvenirs avec vous toutes : les soirées pharma, Barcelone, les sorties à Saint Malo et à Paris, mais aussi les révisions à la BU (je nous revois encore en train de réviser les champipi) !

A Flavien, je ne pensais pas que nous deviendrions amis quand je t'ai rencontré au tutorat en PACES, mais j'ai bien fait de t'adresser la parole ! A quand une nouvelle rando dans

les calanques de Marseille ? A Eloïse, même si l'on ne se voit pas très souvent, c'est toujours un plaisir de te revoir, merci pour tous ces moments où l'on papote de tout et de rien pendant des heures. Vous ferez tous les deux de très bons médecins, j'en suis certaine !

SERMENT DE GALIEN

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens, et de mes condisciples, je jure :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS (Année 2017-18)	1
REMERCIEMENTS	3
SERMENT DE GALIEN	6
TABLE DES MATIERES	7
TABLE DES ILLUSTRATIONS	10
LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION.....	13
I- ETAT DES LIEUX EN FRANCE DE LA CONSOMMATION DE MEDICAMENTS CHEZ LES FEMMES ENCEINTES	14
A. Consommation des médicaments en France	14
B. Médicaments et grossesse	16
C. Sensibilisation auprès du grand public.....	20
II- LA POLEMIQUE SUR LA DEPAKINE : ELEMENT DECLENCHEUR POUR LA MISE EN PLACE DU PICTOGRAMME « FEMMES ENCEINTES ».....	23
A. La Dépakine	23
B. Utilisation de la Dépakine chez les femmes enceintes.....	25
1) Historique	25
2) Risques pendant la grossesse.....	28
(i) Aspects malformatifs.....	28
(ii) Aspects neuro-comportementaux	30
3) Risque fœtal et néonatal	31
4) Aspect maternel : allaitement et fertilité	32
(i) Allaitement	32
(ii) Fertilité	32
5) Recommandations si une grossesse est envisagée ou en cas de grossesse sous valproate.....	32
C. Décret relatif à l'apposition d'un pictogramme « femmes enceintes ».....	34
1) Objectif du décret	34
2) Les modèles des pictogrammes grossesse.....	35
3) Champ d'application : médicaments concernés par le décret	40
4) Sanction possible : suspension de l'AMM si non-respect du décret.....	41

III- MISE EN PLACE DU PICTOGRAMME « FEMMES ENCEINTES » AU SEIN DU LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE	42
A. Médicaments et pictogrammes.....	42
1) Les pictogrammes pour alerter les patients des risques encourus au volant (3 niveaux de risques définis).....	42
2) Le pictogramme relatif au risque de photosensibilisation.....	44
3) Les pictogrammes relatifs aux conditions de conservation d'un médicament...	44
B. Stratégie de mise en place du pictogramme « femmes enceintes » par le laboratoire GlaxoSmithKline	45
C. Mise en place des « fiches pictogramme femme enceinte »	47
1) Création des fiches	47
2) Archivage des fiches	48
(i) Archivage électronique	49
(ii) Archivage papier	49
D. Dépôt de la décision d'apposer un pictogramme à l'ANSM	51
E. Problèmes rencontrés : exemples de produits chez GlaxoSmithKline.....	53
1) Médicament antirétroviral indiqué chez la femme enceinte : pictogramme grossesse « <i>Danger</i> »	54
2) Médicament avec un pictogramme adapté en fonction de l'indication thérapeutique.....	55
3) Médicaments antimigraineux non recommandés chez la femme enceinte mais n'ayant pas de pictogramme grossesse	56
IV- COMMUNICATION DE L'INFORMATION : LES DIFFERENTS ACTEURS.....	57
A. Rôle de l'ANSM.....	57
B. Coopération entre le Leem (Les entreprises du médicament), la DGS (Direction Générale de la Santé) et l'ANSM	60
C. Communication auprès des patients et des professionnels de santé.....	62
1) Questions-réponses sur le pictogramme « femmes enceintes »	62
2) Patientes enceintes et atteintes de maladies chroniques.....	65
V- UNE TENDANCE VERS UNE LIMITATION ET UNE HARMONISATION DE L'UTILISATION DU PICTOGRAMME GROSSESSE	68
A. Problématique d'harmonisation des pictogrammes entre deux spécialités contenant la même molécule.....	68
1) Exemple des médicaments de traitement de fond dans l'asthme	68
2) Problématique découlant du manque d'harmonisation des pictogrammes	71

3) Un pas vers une harmonisation des pictogrammes	71
B. Problèmes soulevés par le CRAT et l'Académie nationale de médecine	72
C. Des discussions en cours pour adapter les pictogrammes « femmes enceintes »	77
CONCLUSION	79
Annexe 1 : Formulaire d'accord de soins – Traitement des patientes par Valproate.....	83
Annexe 2 : Exemple d'une « fiche pictogramme femme enceinte »	83
Annexe 3 : Exemple d'un BAT – Etui	86
Annexe 4 : Exemple d'un BAT – Etiquette	87
Annexe 5 : Exemple d'un BAT – Blister	87
Annexe 6 : Informations à destination du public publiées par le Leem	88

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : La consommation de médicaments en ville (millions de conditionnements) (1)	15
Figure 2 : Effets potentiels d'un médicament en fonction de la période de développement (3)	18
Figure 3 : Conduite à tenir au cours de la grossesse (6).....	20
Figure 4 : Formule développée de l'acide valproïque et de son sel de sodium (10).....	24
Figure 5: Pictogramme « Danger »	35
Figure 6 : Pictogramme « Interdit »	36
Figure 7 : Pictogramme apposé sur le conditionnement extérieur des spécialités à base de valproate de sodium et dérivés	37
Figure 8 : Exemple d'une boîte de médicament avec une blue box (19).....	39
Figure 9 : Pictogramme conduite automobile niveau 1 (22).....	43
Figure 10 : Pictogramme conduite automobile niveau 2 (22).....	43
Figure 11 : Pictogramme conduite automobile niveau 3 (22).....	44
Figure 12 : Pictogramme relatif au risque de photosensibilisation (22)	44
Figure 13 : Pictogrammes conditions de conservation (22).....	45
Figure 14 : Arbre de décision du laboratoire GSK pour choisir le pictogramme grossesse	46
Figure 15 : Chemin pour trouver les fiches pictogramme femme enceinte validées	49
Figure 16 : Tableau excel à compléter et à transmettre pour information à l'ANSM.....	52
Figure 17 : Pictogramme apposé sur la boîte du médicament antirétroviral.....	55
Figure 18 : Pictogramme apposé sur la boîte du médicament pour l'indication en obstétrique	56
Figure 19 : Qu'est-ce qu'une maladie chronique ? – Fondation Roche 2017 (33)	67
Figure 20 : Qui est le plus touché en France ? – Fondation Roche 2017 (33)	67

LISTE DES ABREVIATIONS

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

Inserm : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

GABA : Acide gamma amino-butyrique

HDAC : Inhibiteur des histones désacétylases

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

EMA : Agence européenne du médicament

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie

QI : Quotient Intellectuel

TDAH : Trouble du déficit de l'attention/hyperactivité

GSK : GlaxoSmithKline

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

DGS : Direction Générale de la Santé

SERM : Safety Evaluation and Risk Management

CIP : Code Identifiant de Présentation

CIS : Code Identifiant de Spécialité

ATC : anatomique, thérapeutique et chimique

CESP : Common European Submission Platform

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

BAT : Bon A Tirer

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment committee

Leem : Les Entreprises du Médicament

ESCP : Ecole Supérieure de Commerce de Paris

AFA : Association François Aupetit

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales

SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française

SFT : Société francophone de tabacologie

ONIAM : Office national d'indemnisation des accidents médicaux

INTRODUCTION

La France est un pays dans lequel la consommation de médicaments est très importante, et notamment chez les femmes enceintes, une population pourtant à risque. La Dépakine, un médicament indiqué dans le traitement de l'épilepsie a fait l'objet d'une crise sanitaire dernièrement. En effet, ce médicament hautement tératogène a été prescrit chez des femmes enceintes à de nombreuses reprises, souvent par manque d'information sur les risques qu'il présentait. Suite à cela, le gouvernement a publié un décret dont l'objet est la mise en place d'un système de pictogrammes « femmes enceintes » à apposer sur le conditionnement des médicaments ou produits tératogènes et/ou fœtotoxiques. La publication de ce décret a provoqué une vague de panique au sein des laboratoires pharmaceutiques, le délai de mise en application étant très court. En effet, à partir du 17 octobre 2017, les spécialités concernées par l'ajout du pictogramme devaient être mises à disposition en officine et à l'hôpital avec les pictogrammes.

L'apparition de ces pictogrammes inquiète les professionnels de santé et les patients. Ces derniers se posent beaucoup de questions sur cette nouvelle réglementation, et les professionnels de santé doivent savoir y répondre et proposer des alternatives thérapeutiques si besoin. Tous ces acteurs doivent donc être informés de façon adaptée en fonction de leurs rôles et de leurs places. De plus, cette réglementation sur les pictogrammes « femmes enceintes » ne met pas tout le monde d'accord. De nombreuses critiques ont émergé de groupes d'avis scientifiques, de professionnels de santé ou d'association de patients.

Après avoir fait un état des lieux en France de la consommation de médicaments chez les femmes enceintes, la polémique au sujet de la Dépakine aboutissant à la mise en place du décret sera abordée. La troisième partie traitera de la mise en place de cette réglementation au sein du laboratoire GlaxoSmithKline. Enfin, la manière dont les informations concernant les pictogrammes ont été communiquées sera détaillée, avant de terminer sur la tendance actuelle vers une limitation et une harmonisation de l'utilisation du pictogramme grossesse.

I- ETAT DES LIEUX EN FRANCE DE LA CONSOMMATION DE MEDICAMENTS CHEZ LES FEMMES ENCEINTES

A. Consommation des médicaments en France

La France s'est souvent distinguée par de nombreux records du monde ou d'Europe dans le domaine de la surconsommation de médicaments, notamment pour les classes thérapeutiques suivantes : antibiotiques, antidépresseurs, psychotropes et anxiolytiques. Cependant, cette surconsommation de médicaments n'affecte pas seulement la France, ce sont tous les pays industrialisés de la planète qui sont touchés par ce problème. Plusieurs raisons expliquent ce phénomène :

- Augmentation des connaissances scientifiques et médicales. Il y a de plus en plus de recherche pour développer des médicaments efficaces ;
- Vieillesse de la population qui participe fortement à l'augmentation de la population mondiale, il y a donc plus de personnes malades traitées par des médicaments ;
- Découverte de nouvelles maladies ;
- La production de médicaments qui se développe beaucoup dans le tiers monde (notamment en Inde, surnommé « la pharmacie du tiers monde ») et qui engendre des prix plus bas donc un accès aux soins facilité pour les populations les plus défavorisées ;
- Apparition des dates de péremption sur les médicaments ;
- Développement fort de la publicité qui incite les patients à consommer toujours plus de médicaments (surtout aux USA, où la publicité pour les médicaments sur ordonnance est autorisée à destination du grand public, à la télévision ou à la radio par exemple).

Cependant, en France, d'après un rapport d'analyse sur les ventes de médicaments en 2011, publié sur le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (1), la consommation de médicaments, bien qu'elle reste importante, augmente moins vite en France que dans d'autres pays européens. Ces résultats confirment la tendance déjà observée depuis plusieurs années : la consommation de médicaments reste élevée mais conserve une croissance modérée, comme nous le montre le diagramme ci-dessous :

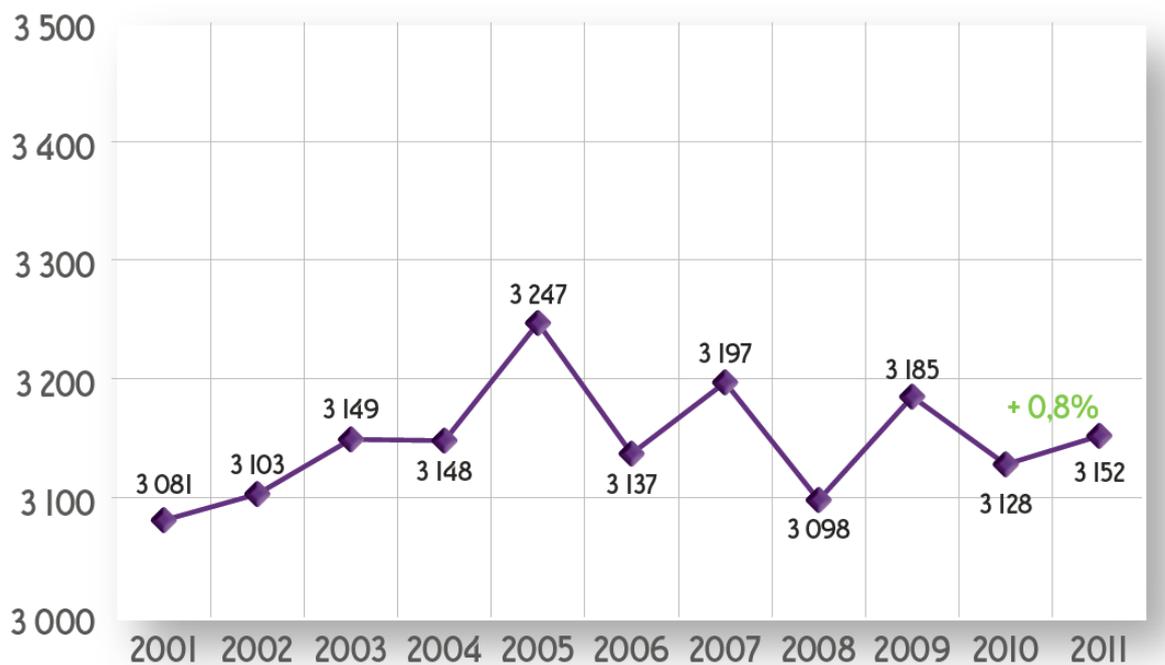


Figure 1: La consommation de médicaments en ville (millions de conditionnements) (1)

En moyenne, en 2011, chaque habitant a consommé en France 48 boîtes de médicaments (c'est-à-dire près d'une boîte de médicament par semaine) et un médicament acheté sur 5 était un médicament générique. (1) Ce ralentissement de la progression de la consommation de médicaments peut notamment s'expliquer par plusieurs phénomènes :

- Un rythme de progression de la consommation pharmaceutique qui tend à diminuer pour certaines classes thérapeutiques ;
- Le retrait de certaines spécialités ;

- La réévaluation par l'ANSM du rapport bénéfice/risque de nombreuses spécialités, voire de classes thérapeutiques entières ;
- Les campagnes de sensibilisation visant à prévenir les patients sur la surconsommation de médicaments, notamment pour les antibiotiques avec le slogan « Les antibiotiques, c'est pas automatique ».

B. Médicaments et grossesse

Le médicament n'est pas un produit comme les autres. Certains médicaments, s'ils sont pris pendant la grossesse, peuvent être dangereux pour l'enfant à naître. Dans la population générale, environ 2 % des enfants présentent une malformation congénitale majeure dont moins de 5 % sont liées à une cause médicamenteuse : même en dehors de toute prise médicamenteuse le « risque zéro » n'existe donc pas. (2) Paradoxalement, pour des raisons éthiques évidentes, les femmes enceintes sont très souvent exclues des essais cliniques. Ainsi, il y a très peu de données disponibles sur les effets des médicaments sur la femme enceinte ou son fœtus avant la commercialisation. Les seules données disponibles sont celles issues des expérimentations animales, mais elles ne peuvent pas toujours être extrapolées à l'échelle humaine. Bien que des études de pharmacovigilance et d'épidémiologie permettent de compléter ces données de post-commercialisation, certains médicaments déjà sur le marché se révèlent être tératogènes, et pourtant consommés lors de la grossesse. Malgré les scandales sanitaires (le thalidomide¹ par exemple) et l'inquiétude de certaines femmes quant à la prise de médicaments pendant leur grossesse, la consommation de médicaments reste très présente en France durant cette période. D'une manière générale, il est important de souligner que l'utilisation de médicaments pendant la grossesse nécessite l'avis d'un professionnel de santé.

Cependant, il ne faut pas, à l'inverse, prendre de décisions trop hâtives. Une erreur fréquente consiste à arrêter brutalement un traitement chronique, ou à sous-traiter une femme

¹ Le thalidomide est un médicament utilisé comme sédatif et anti-nauséeux dans les années 1950 et 1960, notamment chez les femmes enceintes. Le thalidomide a été responsable de graves malformations congénitales entraînant son retrait du marché mondial à partir de 1961.

enceinte, en pensant faire courir moins de risque au fœtus. Cela peut provoquer une décompensation de la pathologie avec des conséquences qui peuvent être majeures pour la mère et/ou pour son enfant. Il est donc nécessaire de bien réfléchir et d'envisager d'autres alternatives thérapeutiques en discutant avec la patiente.

En fonction de la période de la grossesse, certains médicaments sont susceptibles de provoquer des effets sur le développement de l'embryon ou du fœtus. On distingue :

- **La période péri-implantatoire** (ou pré-embryonnaire)

Cette période s'étend de la conception jusqu'au 12^e jour de grossesse. Elle correspond à la migration du zygote issu de la fécondation vers l'utérus, à sa segmentation et à l'implantation du blastocyste dans l'endomètre. (2)

- **La période embryonnaire** (ou d'organogénèse)

Cette période s'étend, quant à elle, du 13^e au 56^e jour post-conceptionnel, soit de la 4^e à la 10^e semaine d'aménorrhée. Cette phase du développement est marquée par la mise en place, selon un calendrier très précis, de l'ensemble des organes (du 21^e au 50^e jour post-conceptionnel pour l'organogénèse cardiaque par exemple). (2)

- **La période fœtale**

Elle débute au 57^e jour post-conceptionnel et s'achève à l'accouchement. Elle est associée à la croissance, la maturation et la fonctionnalisation des organes. Durant toute cette période et particulièrement en fin de grossesse, les effets des médicaments sur le fœtus vont être de plus en plus semblables à ceux que l'on peut observer chez l'adulte (effet thérapeutique et effets secondaires), mais il n'y aura plus d'atteinte morphologique au sens strict. (2)

En fonction de ces différents stades de développement embryonnaire, les effets des médicaments ne seront pas les mêmes chez le fœtus, comme nous le montre ce schéma :

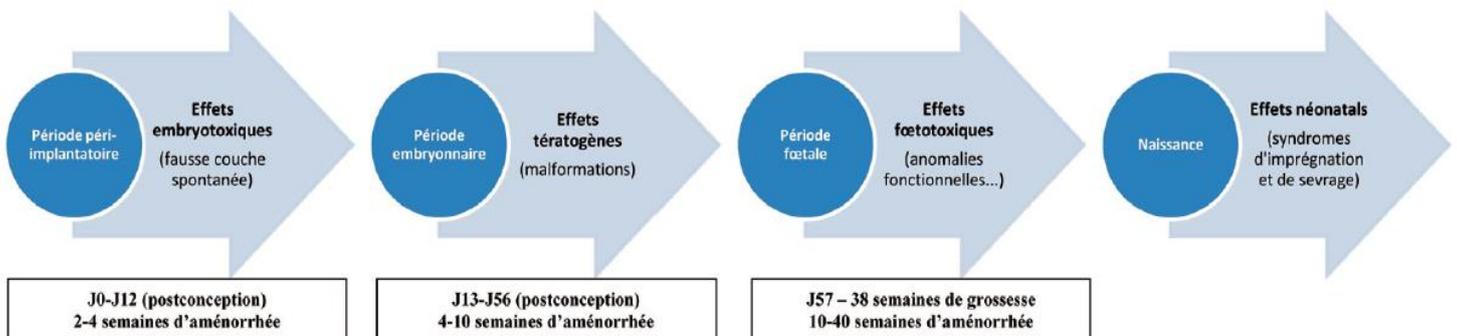


Figure 2 : Effets potentiels d'un médicament en fonction de la période de développement (3)

Il est important de définir ces différents effets :

- **Effet embryotoxique** : se dit d'un agent ou d'une substance nuisible pour l'embryon. L'embryotoxicité est la capacité de nuire au développement de l'embryon. (3)
- **Effet tératogène ou malformatif** : survenue de malformations chez l'embryon lors de son développement *in utero* liés aux expositions en début de grossesse. (la période pendant laquelle le risque est maximal correspond au premier trimestre de la grossesse). (4)
- **Effet fœtotoxique** : retentissement fœtal ou néonatal à type d'atteinte de la croissance ou de la maturation histologique ou la fonction des organes en place. (la période pendant laquelle le risque est maximal débute au deuxième trimestre de la grossesse). (4)
- **Effet néonatal** : survenue de malformations à la naissance.

Afin d'aider à la prise de décision sur les médicaments pendant la grossesse, l'ANSM a mis en place un groupe de travail pour évaluer les effets des médicaments sur la reproduction et définir un niveau de conduite à tenir pour la prise de médicaments pendant la grossesse. Ce groupe de travail est constitué d'une quinzaine d'experts de différentes spécialités : gynécologues-obstétriciens, pédiatres, néonatalogistes, épidémiologistes, embryologistes,

pharmacologues, toxicologues, médecins généralistes, pharmaciens, et spécialistes de la discipline traitée.

L'évaluation du risque du médicament lié à sa prise au cours de la grossesse repose sur l'intégration de deux types de données (5) :

- Les données observées dans le cadre des études sur la toxicité de la reproduction menées chez l'animal avec la substance active évaluée,
- les données cliniques d'observation relatives à des femmes exposées au produit au cours de leur grossesse.

Cette évaluation consiste à :

- Apprécier la pertinence des effets retrouvés chez l'animal
- Déterminer, si possible, le taux de malformation observé chez les femmes exposées par rapport au taux connu de malformation dans la population générale.

La difficulté de cette évaluation réside dans la nécessité de prendre en compte d'autres paramètres comme :

- Des données de pharmacologie (pharmacocinétique, passage placentaire...) existantes,
- Le bénéfice thérapeutique du médicament,
- L'existence d'alternatives thérapeutiques.

Six niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse, du plus restrictif au plus ouvert sont proposés. Ces niveaux résultent de l'appréciation des effets observés chez l'animal et du nombre de grossesses exposées au cours du premier trimestre sans augmentation du risque de malformation par rapport à celui observé dans la population générale :

- la contre indication
- ne doit pas être utilisé sauf
- l'utilisation déconseillée
- à éviter par prudence

- l'utilisation envisageable
- l'utilisation possible (5)

Données issues de femmes enceintes exposées	Données issues des études réalisées chez l'animal
---	---

Figure 3 : Conduite à tenir au cours de la grossesse (6)

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

C. Sensibilisation auprès du grand public

Il est évident que chez les femmes enceintes, plus que chez toute autre personne, le rapport bénéfice/risque doit être évalué avec soin avant d'administrer un médicament. En effet, moins une femme enceinte prend de médicaments, moins il y a de risque pour son enfant de développer des effets toxiques. Cependant, les études, détaillées brièvement ci-après, semblent

montrer que les patients et les professionnels de santé en France n'ont pas toujours conscience des risques de la consommation de médicaments durant la grossesse.

Commençons avec une étude publiée en septembre 2017 par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) dans la revue « *Pharmacoepidemiology and drug safety* ». Cette étude montre que les françaises sont les plus grosses consommatrices au monde de médicaments durant leur grossesse. Les chercheurs ont utilisé les données de 28 500 femmes enceintes, collectées entre 2011 et 2014. Il en résulte que le nombre de médicaments prescrits durant une grossesse varie de 11 à 14. L'étude incluait les médicaments, mais également l'homéopathie, les vitamines ou encore la vaccination. Ces chiffres sont beaucoup plus élevés que dans les autres pays européens : aux Pays-Bas, les femmes prennent en moyenne 8 traitements contre 2 à 7 en Allemagne. Les femmes américaines ou d'Europe du Nord ne dépassent pas 3 médicaments par grossesse. De plus, les chercheurs précisent que le nombre de prescriptions est resté constant entre 2011 et 2014. L'ANSM, rappelle que la patiente ne doit en aucun cas prendre un médicament sans avoir préalablement pris conseil auprès d'un professionnel de santé. (6)

Une seconde étude menée en 2016 sur 374 femmes en France, a permis de faire un état des lieux sur la consommation de médicaments pendant la grossesse. Il s'agit d'une étude descriptive transversale menée auprès de femmes enceintes qui ont répondu aux questions via un questionnaire électronique. Les résultats obtenus sont surprenants : 75,1 % (soit 280 femmes) et 12,6 % (soit 47 femmes) ont pris au moins un médicament lors de leur grossesse en raison d'une maladie aiguë ou chronique, respectivement. Cette étude montre également que plus de 8 femmes françaises sur 10 ont pris des médicaments pendant leur grossesse, et notamment des antalgiques. De plus, les caractéristiques sociodémographiques ne semblent pas avoir d'impact sur la consommation de médicaments durant la grossesse. (7)

Pour savoir quels sont les médicaments les plus prescrits pendant la grossesse, intéressons-nous à une troisième étude dans laquelle 21 452 femmes enceintes ont été incluses. Le nombre moyen de médicaments prescrits par grossesse était de 10,2. La classe thérapeutique la plus prescrite est celle des préparations antianémiques (supplémentation en fer) suivie par les spécialités de la sphère gastro-intestinale, puis les analgésiques. La vitamine D, recommandée au 7^e mois, et l'acide folique, sont quant à eux sous-délivrés (respectivement 45,6 % et 30,3 % des grossesses couvertes). Des médicaments dangereux pour le fœtus sont fréquemment délivrés comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (28,2 %) ainsi que des molécules tératogènes comme certains antidépresseurs (2,3 %). (8)

Ces trois études permettent de tirer des constats plutôt alarmants et témoignent d'un manque d'informations sur le sujet, de la part des médecins (qui prescrivent trop de médicaments lors de la grossesse), mais aussi de la part des patientes. En effet, celles-ci ne sont pas toujours conscientes du risque encouru pour elles et pour leur enfant.

Un des moyens pour éviter ces problèmes de toxicité chez le fœtus est l'**anticipation** : il faut se préparer avant même d'arrêter sa contraception. Cela permet de poser toutes les questions à son médecin et d'envisager éventuellement des alternatives thérapeutiques, sans être dans l'urgence. Ce temps peut aussi être mis à profit pour essayer de nouveaux médicaments et voir si la patiente les tolère bien. Cette démarche est d'autant plus importante à entreprendre si la patiente est atteinte d'une maladie chronique, elle peut ainsi en parler à son médecin traitant mais aussi aux médecins spécialistes qui la suivent. Il est important de rappeler aux patientes que l'automédication peut être dangereuse car de nombreux médicaments vendus sans ordonnance peuvent être toxiques pour le fœtus. Mêmes certaines préparations à base de plantes et notamment les huiles essentielles peuvent présenter un risque.

Les patientes peuvent également se rendre sur le site du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Le CRAT est une structure indépendante de l'industrie pharmaceutique, qui analyse les données de la littérature sur les risques liés, entre autres, aux médicaments. C'est une ressource précieuse pour tous les professionnels de santé mais aussi

pour le public qui souhaite s'informer sur la problématique de la consommation de médicaments pendant la grossesse.

II- LA POLEMIQUE SUR LA DEPAKINE : ELEMENT DECLENCHEUR POUR LA MISE EN PLACE DU PICTOGRAMME « FEMMES ENCEINTES »

A. La Dépakine

La Dépakine est un médicament commercialisé en France depuis 1967 par le laboratoire Sanofi-Aventis et utilisé très largement en neurologie dans le traitement de l'épilepsie. Il a ensuite été proposé, sous forme de divalproate de sodium et de valpromide, comme traitement des troubles bipolaires.

Il existe plusieurs présentations pour ce médicament :

- **Dépakine** sous forme de comprimés gastro-résistants à 200 mg et à 500 mg, de sirop à 57,64 mg/ml et de solution buvable à 200 mg/ml ;
- **Dépakine Chrono** sous forme de comprimés pelliculés sécables à libération prolongée à 500 mg ;
- **Micropakine LP** sous forme de sachets à libération prolongée.

La substance active de la Dépakine est l'acide valproïque ou acide 2-propylpentanoïque, initialement appelé acide dipropylacétique ($C_8H_{16}O_2$). Il est utilisé sous forme acide ou salifiée (sel de sodium : valproate de sodium) mais aussi sous forme d'amide (Dépamide) dont le métabolite actif est l'acide valproïque. (9)

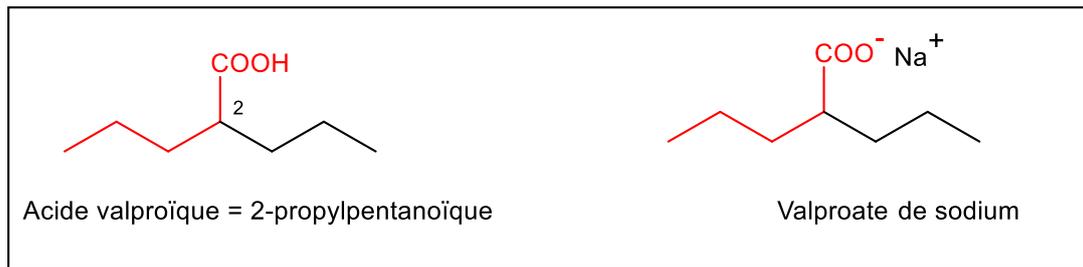


Figure 4 : Formule développée de l'acide valproïque et de son sel de sodium (10)

Cette molécule fait partie de la classe des antiépileptiques et possède des propriétés anticonvulsivantes, thymorégulatrices et antimaniaques. Les indications thérapeutiques de l'acide valproïque en neurologie et en psychiatrie sont les suivantes (9) :

- **Pour Dépakine et Dépakine Chrono chez les adultes et les enfants :**
Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :
 - Traitement des épilepsies généralisées et des épilepsies complexes : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences du petit-mal, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut.
 - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.
- **Pour Dépakine Chrono chez les enfants :**
 - Prévention de la récurrence de crises après une ou plusieurs convulsions fébriles, présentant les critères de convulsions fébriles compliquées, en absence d'efficacité d'une prophylaxie intermittente par benzodiazépines (en seconde intention).
- **Pour Dépamide et Dépakote :**
 - Traitement et prévention des épisodes maniaques chez les patients bipolaires.
 - Hors AMM (Autorisation de mise sur le marché), mais autorisé aux Etats-Unis : traitement des migraines rebelles.

Le valproate exerce ses effets pharmacologiques essentiellement au niveau du système nerveux central, son mécanisme d'action est très complexe (mode d'actions multiples) et n'est pas encore totalement élucidé. La molécule agit sur les neurotransmetteurs GABA (acide gamma amino-butérique) en inhibant l'enzyme GABA transaminase. Ainsi, le taux de GABA augmente dans le cerveau. Le valproate bloque également les canaux sodiques potentiels-dépendants et les canaux calciques de type T. De plus, il agit aussi sur un inhibiteur des histones désacétylases (HDAC) qui se traduit par une différenciation de certains types cellulaires y compris cancéreux. Cette activité pourrait expliquer les effets tératogènes imputables à la Dépakine. (10)

La Dépakine est un médicament soumis à prescription et il figure sur la liste II des spécialités remboursables (le cadre est vert sur la boîte). Ce médicament peut donc être délivré plusieurs fois à partir de la même ordonnance pendant 12 mois, sauf indication contraire du prescripteur. Il existe des conditions particulières de délivrance pour les enfants et les adolescentes, ainsi que pour les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes. En effet, dans les cas cités ci-dessus, la prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. De plus, ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale nécessite le recueil préalable de l'accord de soins de la patiente ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a bien été recueilli. (9)

B. Utilisation de la Dépakine chez les femmes enceintes

1) Historique

Le Valproate et ses dérivés sont des agents hautement tératogènes. L'acide valproïque entraîne un syndrome polymalformatif dans 9 à 15 % des cas en moyenne. Ce risque, connu depuis les années 1980 (11), est significativement plus élevé comparé à celui de tous les autres antiépileptiques ou thymorégulateurs disponibles. Un risque de troubles neuro-

développementaux (jusqu'à 40 % des cas) a été imputé à l'exposition *in utero* du valproate et ses dérivés, ces effets potentiels sont connus depuis les années 2000. Enfin, plus récemment, il a été établi que leur utilisation augmente sensiblement le risque d'autisme infantile et des syndromes appartenant au spectre de l'autisme chez les enfants exposés *in utero*.

Le laboratoire Sanofi a alerté les autorités sanitaires dès 2003 pour demander une modification de la notice d'information. Cependant, ce n'est qu'en 2006 que des mises en garde et précautions d'emploi, alertant sur ces risques tératogènes, ont été progressivement intégrées dans le Résumé des Caractéristiques de Produit (RCP) et la notice des spécialités concernées. Des lettres d'information ont été adressées aux professionnels de santé. Malgré ces mesures de minimisation des risques, le nombre d'enfants exposés *in utero* n'a pas diminué. (12)

En octobre 2013, en raison de la description de plusieurs cas de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au valproate, l'Agence européenne du médicament (EMA, « European Medicines Agency ») a procédé à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités concernées, à savoir Dépakine, Dépakine Chrono et Micropakine. Des mesures de réduction des risques ont été édictées fin 2014, mais l'EMA a néanmoins confirmé la nécessité de maintenir ces médicaments à disposition pour les femmes enceintes ou en âge de procréer, uniquement en cas d'intolérance ou d'échec aux autres traitements disponibles. (12)

L'AMM de la Dépakine a été rectifiée à plusieurs reprises de 2013 à 2015 faisant suite à un arbitrage européen (Article 31, Directive 2001/83/CE) concernant l'utilisation du valproate de sodium au cours de la grossesse. Les rectificatifs ont concerné les rubriques « 4.2 Posologies et modes d'administration », « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », « 4.6 Grossesse et allaitement », « 4.8 Effets indésirables », « 4.9 Surdosage », ainsi que la rubrique « Conditions de prescription et de délivrance ». (12)

Suite à cet arbitrage européen, il a été demandé aux différents titulaires d'AMM de la Dépakine en Europe, de réaliser une étude d'utilisation du médicament afin d'évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques et de caractériser les schémas de prescription du valproate. En France, des outils de minimisation de risque et des documents éducatifs ont été mis en place et permettent l'information des prescripteurs, et la prise de conscience par les patientes des risques associés à l'exposition au valproate pendant la grossesse. Ces outils sont des brochures à destination des patientes, un guide prescripteur et un formulaire d'accord de soins cosigné par le médecin prescripteur et la patiente. Ainsi, les conditions de prescription et de délivrance de l'acide valproïque dans cette population ont été renforcées à partir de mai 2015, imposant une primo-prescription annuelle par un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre) et conditionnant la délivrance en pharmacie à la présentation du formulaire d'accord de soins. (12) (*annexe 1*)

Dans ce contexte, un programme d'études pharmaco-épidémiologiques a été initié en 2015 conjointement par l'ANSM et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) afin d'évaluer, à partir des données du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), l'ampleur et les conséquences de l'exposition des femmes enceintes à des spécialités à base d'acide valproïque en France. Le premier volet de ce programme, dont les résultats ont été rendus publics en août 2016, a mis en évidence la persistance d'un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer en France au cours de la dernière décennie, avec des situations contrastées selon le contexte pathologique de prescription. Ainsi, parmi les grossesses exposées à l'acide valproïque au cours de la période 2007-2014, une exposition prolongée pendant toute la durée de la grossesse était fréquente pour les spécialités indiquées dans l'épilepsie (68 % des grossesses exposées au 2^{ème} trimestre et 66 % au 3^{ème} trimestre) alors que le traitement était majoritairement arrêté au cours du premier trimestre pour les spécialités indiquées dans les troubles bipolaires (15 % des grossesses exposées au 2^{ème} trimestre et 14 % au 3^{ème} trimestre). De plus, les doses moyennes journalières délivrées étaient légèrement plus faibles dans l'indication troubles bipolaires que dans l'indication épilepsie. Pour les traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires autres que l'acide valproïque, le niveau des

connaissances sur les risques associés à une exposition in utero est hétérogène, et souvent insuffisant pour conclure à une augmentation des risques malformatifs et/ou neurocomportementaux. (12)

2) Risques pendant la grossesse

D'après le Vidal : « *les médicaments Dépakine et Dépakine Chrono ne doivent pas être utilisés 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. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Si une grossesse est envisagée, toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.* ». (9)

Les risques liés à l'exposition au valproate pendant la grossesse sont nombreux. En effet, l'utilisation du valproate, qu'il soit en monothérapie ou en polythérapie, est associée à des issues de grossesses anormales. Les risques principaux liés à l'exposition au valproate pendant la grossesse sont détaillées ci-dessous :

(i) *Aspects malformatifs*

Les anomalies congénitales sont également appelées troubles congénitaux ou malformations congénitales. Elles peuvent être définies comme structurelles ou fonctionnelles (par exemple des troubles métaboliques) qui surviennent durant la vie intra utérine et peuvent être identifiées avant la naissance, à la naissance ou plus tard dans la vie. (13)

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 de 10,73 %.

Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui dans la population générale, qui est de 2 à 3 %. (9)

Les données disponibles montrent une incidence accrue de malformations mineures et majeures. Les malformations le plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural ou spina bifida (de l'ordre de 2 à 3 %), des dysmorphies faciales, des fentes labiales et fentes palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et urogénitales (notamment hypospadias), des malformations des membres et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps. (9)

Une étude récente, menée par l'ANSM et la CNAMTS a comparé les risques de malformations chez les enfants exposés *in utero* au valproate de sodium et chez les enfants non exposés (14). Elle montre une multiplication du risque de malformation par 4 et 2 respectivement chez les enfants exposés selon que leur mère est traitée pour épilepsie ou pour bipolarité. Les auteurs estiment que « *le nombre total d'enfants exposés in utero à l'acide valproïque, atteints d'au moins une malformation congénitale majeure, en France sur l'ensemble de la période depuis la commercialisation de l'acide valproïque (1967 à 2016), se situerait dans une fourchette entre 2 150 et 4 100* ».

De plus, en ce qui concerne l'effet-dose, nous savons maintenant que le risque malformatif est proportionnel à la dose d'acide valproïque mais aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée. En effet, il n'y a pas de dose sans effet, puisqu'un risque malformatif existe même avec une faible posologie (moins de 700 milligrammes par jour). (11)

(ii) *Aspects neuro-comportementaux*

Les études mettent en évidence que le valproate entraîne un risque accru de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse.

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, 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. (11)

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. Il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés *in utero* est indépendante du QI maternel. De plus, le QI verbal est réduit d'une dizaine de points en moyenne chez les enfants exposés *in utero*, en mono ou polythérapie. On estime que 20 à 40 % des enfants ont un QI verbal inférieur à 80 et le recours au soutien scolaire et à la rééducation orthophonique est 2 à 6 fois plus fréquent chez ces enfants. (11)

Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées mais 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. (11)

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).

La période à risque pour tous ces troubles neurocomportementaux concerne toute la durée de la grossesse. (11)

3) Risque fœtal et néonatal

L'acide valproïque passant à travers la barrière placentaire, les concentrations néonatales sont équivalentes ou supérieures aux concentrations maternelles. (11) De très rares cas de syndrome hémorragique ont été rapportés chez les nouveau-nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse. Une afibrinogénémie a également été rapportée et peut être fatale. Par conséquent, à la naissance, un bilan comprenant une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, les tests et les facteurs de coagulation sera pratiqué chez les nouveau-nés. (9)

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate au cours du troisième trimestre de leur grossesse. (9)

Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant la grossesse. (9)

Un syndrome de sevrage (en particulier agitation, irritabilité, hyperexcitabilité, nervosité, hyperkinésie, troubles du tonus, tremblements, convulsions et troubles de l'alimentation) peut survenir chez les nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant le troisième trimestre de la grossesse. (9)

4) Aspect maternel : allaitement et fertilité

(i) *Allaitement*

Dans la littérature on retrouve environ 80 enfants allaités par des mères sous acide valproïque. La quantité d'acide valproïque ingérée *via* le lait est le plus souvent très faible : l'enfant reçoit environ 1 à 2 % de la dose maternelle (en mg/kg). Des troubles hématologiques ont été observés chez des nouveau-nés/nourrissons allaités par des femmes sous traitement mais aucun évènement indésirable particulier n'est retenu chez les enfants allaités. A l'âge de 6 ans, les performances cognitives d'un petit effectif d'enfants exposés *in utero* puis allaités par des mères sous acide valproïque ne semblent pas différentes de celles d'enfants exposés uniquement pendant la période intra-utérine. (15)

Au vu de ces données, l'utilisation de l'acide valproïque est envisageable chez une femme qui allaite dans le strict respect de ses conditions de prescription. (15)

(ii) *Fertilité*

Des cas d'aménorrhée, d'ovaires polykystiques et d'augmentation des taux de testostérone ont été rapportés chez des femmes traitées avec du valproate. Les cas rapportés indiquent que les troubles de la fertilité sont réversibles après l'arrêt du traitement. (9)

5) Recommandations si une grossesse est envisagée ou en cas de grossesse sous valproate

Dans les cas où une grossesse est envisagée ou lorsque la patiente est enceinte et qu'elle prend un traitement par valproate, plusieurs recommandations sont à suivre :

- Le traitement doit être réévalué

- Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse, quel que soit l'âge de la patiente
- Une consultation pré-conceptionnelle est recommandée

Le traitement par le valproate ne doit pas être interrompu sans une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement pour la patiente, par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'épilepsie. Pendant la grossesse, les crises tonico-cloniques et l'état de mal épileptique avec hypoxie chez la mère, peuvent entraîner des conséquences graves, voire mortelles, pour la mère et le fœtus. Ce point est très important à expliquer à la patiente. (9)

Si après une évaluation attentive des risques et des bénéfices, le traitement par le valproate devait absolument être maintenu pendant la grossesse (c'est-à-dire en cas d'absence d'alternative thérapeutique), il conviendrait :

- D'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques ;
- une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural inhérent à toute grossesse. Cependant, les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées au valproate ;
- d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Avant l'accouchement, il est recommandé de pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation chez la mère. (9)

C. Décret relatif à l'apposition d'un pictogramme « femmes enceintes »

1) Objectif du décret

Suite, entre autres, aux inquiétudes et aux nombreuses plaintes de familles concernant l'utilisation de l'acide valproïque chez les femmes enceintes, le gouvernement a publié un décret. En effet, le 14 avril 2017, le décret n° 2017-550 du Code de la santé publique, et ses arrêtés d'application, relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits, a été publié au Journal Officiel. Ce décret impose aux titulaires d'une AMM en France, quelle que soit la procédure d'autorisation (nationale, de reconnaissance mutuelle, décentralisée ou centralisée) d'apposer un pictogramme spécifique sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits tératogènes et/ou fœtotoxiques. (16)

Ce décret précise plusieurs éléments :

- les publics concernés :

« Patients ; professionnels de santé ; prescripteurs ; établissements pharmaceutiques ; industries du médicament et de produits ; agences régionales de santé et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. »

- La date d'entrée en vigueur :

« Les dispositions relatives à l'apposition d'un pictogramme entrent en vigueur dans un délai de 6 mois pour les médicaments et produits concernés faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché à la date de publication du décret, soit le 17 octobre 2017. Elles entrent en vigueur à une date fixée par arrêté et au plus tard dans le délai d'un mois pour les médicaments et produits à base de valproate de sodium et de ses dérivés et pour les autres médicaments et produits concernés n'ayant pas fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché à la date de publication du décret. » (16)

Cette mesure vise à assurer une meilleure information des femmes enceintes sur les risques pour l'embryon ou le fœtus de la prise de médicament pendant la grossesse. L'apposition de ce pictogramme a pour vocation de rendre plus visible, pour les patientes, l'information contenue dans la notice des médicaments concernés. Cette information n'est donc en soit pas nouvelle puisqu'elle figure déjà dans le RCP et/ou la notice des médicaments. Cela est important à préciser pour ne pas créer de panique chez les patientes déjà traitées par un médicament concerné par l'apposition de ce pictogramme.

2) Les modèles des pictogrammes grossesse

Deux modèles de pictogrammes sont prévus par l'arrêté du 5 mai 2017 (17) :

- **Cas n°1 : Le pictogramme « Danger »**

Ce pictogramme a la forme d'un triangle équilatéral rouge sur fond blanc d'au moins un centimètre de côté dans lequel se trouve la représentation d'une femme enceinte en noir. A sa droite ou en dessous, figure le libellé suivant : « NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE = DANGER ». Il signale aux patientes que le médicament peut être utilisé en cas de grossesse s'il n'existe pas d'autre alternative thérapeutique.



Figure 5: Pictogramme « Danger »

- **Cas n°2 : Le pictogramme « Interdit »**

Ce pictogramme a la forme d'un rond rouge barré, sur fond blanc d'au moins un centimètre de diamètre dans lequel se trouve la représentation d'une femme enceinte en noir. A sa droite ou en dessous, figure le libellé suivant : « NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE = INTERDIT ». Il signale aux patientes que le médicament ne doit pas être utilisé en cas de grossesse.



Figure 6 : Pictogramme « Interdit »

En cas de doute, ou dans le cas où les deux types de situation peuvent coexister pour un même médicament, le pictogramme le plus restrictif et le plus protecteur pour les patientes doit être retenu, c'est à dire le cas n°2.

- **Cas n°3 : le médicament est formellement contre-indiqué en cas de grossesse**



Figure 7 : Pictogramme apposé sur le conditionnement extérieur des spécialités à base de valproate de sodium et dérivés

Ce 3^{ème} modèle de pictogramme concerne spécifiquement les médicaments à base de valproate, à l'exception des dérivés de valproate indiqués en psychiatrie qui, en raison de leur contre-indication chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace, relèvent du pictogramme prévu au cas n°2.

Ces pictogrammes rappellent beaucoup, par leurs formes et leurs couleurs, ceux déjà présents sur le conditionnement des boissons alcoolisées depuis la loi du 11 février 2005. Là aussi, le but était avant tout, de permettre une meilleure information des patientes sur les risques sanitaires pour le fœtus.

Dans tous les cas, le pictogramme (ainsi que le message qui y est associé) doit apparaître de façon très visible et lisible sur le conditionnement extérieur des médicaments. Il est recommandé de le faire apparaître sur une face principale de la boîte.

En fonction de chaque médicament concerné, le pictogramme retenu mentionne plusieurs éléments :

- XXX qui doit être remplacé par le nom du médicament ou par la mention « ce médicament »

- Les personnes concernées (différentes en fonction du médicament) :
 - l'adolescente ou la femme en âge de procréer, et sans contraception efficace ;
 - la femme enceinte ;
 - la femme enceinte à compter du [X]e mois de grossesse (lorsque la contre-indication porte sur une période précise de la grossesse) ;
 - la femme enceinte avant le [X]e mois de grossesse (lorsque la mise en garde porte sur une période précise de la grossesse). (17,18)

Pour les médicaments bénéficiant d'une AMM centralisée, ces informations doivent apparaître au sein de la blue box. La blue box est un cadre bleu présent sur le conditionnement extérieur des médicaments ayant une AMM européenne. Il permet à chaque état membre d'ajouter des mentions obligatoires propres à la réglementation nationale du pays dans lequel la spécialité est commercialisée. (18) Voici un exemple de conditionnement primaire contenant une blue box :



Figure 8 : Exemple d'une boîte de médicament avec une blue box (19)

En janvier 2018, l'ANSM a publié des recommandations concernant l'étiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide (hors homéopathie) (20). Ces recommandations concernent les demandeurs et titulaires d'AMM et d'enregistrements et elles « visent à guider les opérateurs lors de l'élaboration des étiquetages et des conditionnements des médicaments qu'ils commercialisent et à apporter un éclairage sur ce qu'il est légitime

attendu d'un étiquetage au regard des exigences de lisibilité et de compréhension des informations qu'il contient et des impératifs de santé publique, afin d'éviter tout risque d'erreur et de garantir le bon usage des médicaments. Elles sont à considérer au préalable de toute demande d'AMM ou au préalable d'une modification d'AMM ayant un impact l'étiquetage. ».
(20)

Dans ce document, il est recommandé de faire apparaître le pictogramme « femmes enceintes », sur la face principale du conditionnement et préférentiellement sur la face avant, surtout pour les médicaments de prescription médicale facultative. Cependant, cela peut être différent ainsi par exemple chez GlaxoSmithKline (GSK), les pictogrammes se trouvent parfois sur la face arrière par manque de place à l'avant du conditionnement. Etant donné que ce sont des recommandations de l'ANSM, il n'est pas obligatoire de les appliquer.

3) Champ d'application : médicaments concernés par le décret

Le champ d'application de ce décret est très large puisqu'il concerne tous les médicaments ayant une AMM en France (quelle que soit la procédure d'enregistrement) et qui comportent dans leur notice ou dans leur RCP des informations indiquant qu'ils sont tératogènes et/ou fœtotoxiques.

Il n'y a pas de dérogation à ce jour, tous les médicaments sont concernés par l'application de ce décret, y compris :

- Les médicaments hospitaliers,
- Les médicaments destinés aux enfants,
- Les médicaments destinés aux hommes,
- Les médicaments destinés aux femmes ménopausées,
- Les médicaments pour lesquels la tératogénicité n'est mentionnée que chez l'animal.

Cependant, il existe quelques médicaments qui ne sont pas soumis à cette obligation :

- Les médicaments homéopathiques,

- Les médicaments à base de plantes,
- Les médicaments faisant l'objet d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Le titulaire de ces médicaments peut toutefois décider, à son initiative, d'apposer le pictogramme sur le conditionnement de ces médicaments. (4)

D'après la Direction Générale de la Santé (DGS), près de 60 % des spécialités pharmaceutiques comportent un pictogramme grossesse, dont pour un tiers le pictogramme « *Interdit* » et deux tiers le pictogramme « *Danger* ». (21) Cela représente donc un énorme travail pour tous les laboratoires pharmaceutiques. En effet, il est de la responsabilité de chaque industriel d'évaluer si ses produits sont potentiellement concernés par l'apposition du nouveau pictogramme. Ces derniers doivent cependant en informer l'ANSM par le biais de l'envoi des modèles de conditionnement modifiés. Au sein des laboratoires pharmaceutiques, il a donc fallu évaluer, pour chacun des produits commercialisés, s'ils étaient concernés par l'apposition du pictogramme femme enceinte, et ce, en un temps très court. En effet, ces nouvelles dispositions ont dû être mises en œuvre dans les 6 mois suivant le décret. C'est-à-dire qu'à partir du 17 octobre 2017, les spécialités concernées par l'ajout du pictogramme devraient être mises à disposition en officine et dans les pharmacies hospitalières avec les pictogrammes.

4) Sanction possible : suspension de l'AMM si non-respect du décret

L'ANSM peut procéder à des inspections sur site (établissements pharmaceutiques) ou dans la chaîne de distribution, afin de vérifier que les nouvelles dispositions sont mises en œuvre de façon effective par les entreprises. En cas de non-respect, l'AMM du médicament concerné peut être suspendue jusqu'à la mise en conformité du conditionnement. Les sanctions financières peuvent par ailleurs être prononcées à l'encontre des titulaires.

L'ANSM indique qu'elle mènera des contrôles raisonnés, orientés sur la base des médicaments tératogènes identifiés par le CRAT, en privilégiant l'absence de ruptures d'approvisionnement. (4)

Aucune sanction n'a été appliquée à ce jour, même pour les laboratoires dont les boîtes avec un pictogramme sont arrivées en officine avec plusieurs mois de retard par rapport à la date prévue par l'arrêté.

III- MISE EN PLACE DU PICTOGRAMME « FEMMES ENCEINTES » AU SEIN DU LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

A. Médicaments et pictogrammes

En France, la transcription graphique, sous forme de pictogrammes relatifs à l'information sur le médicament est peu développée. Cependant les pictogrammes peuvent être très utiles pour les patients car ils sont visuels et permettent de comprendre plus rapidement l'information. Le pictogramme « femmes enceintes » n'est pas le premier pictogramme à figurer sur le conditionnement extérieur des médicaments. En effet, il vient compléter une liste de pictogrammes déjà autorisés sur les médicaments en France, dont voici le détail :

- 1) Les pictogrammes pour alerter les patients des risques encourus au volant (3 niveaux de risques définis)

Depuis 2008, des pictogrammes reflétant les trois niveaux de risque et assortis d'une mise en garde sont apposés sur les conditionnements extérieurs des boîtes de médicaments.

- **Pictogramme associé au niveau 1 :**



Figure 9 : Pictogramme conduite automobile niveau 1 (22)

Ce pictogramme de couleur jaune concerne les médicaments ou produits contenant des principes actifs qui ne remettent pas en cause la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, mais nécessitant que les patients soient informés. (23)

- **Pictogramme associé au niveau 2 :**



Figure 10 : Pictogramme conduite automobile niveau 2 (22)

Ce pictogramme de couleur orange concerne les médicaments ou produits contenant des principes actifs qui peuvent remettre en cause l'aptitude à la conduite de véhicules ou à l'utilisation de machines et nécessitent l'avis d'un professionnel de santé. (23)

- **Pictogramme associé au niveau 3 :**



Figure 11 : Pictogramme conduite automobile niveau 3 (22)

Ce pictogramme de couleur rouge concerne les médicaments ou produits contenant des principes actifs pour lesquels l'aptitude à la conduite de véhicules ou à l'utilisation de machines est remise en cause pendant leur utilisation. (23)

2) Le pictogramme relatif au risque de photosensibilisation

Ce pictogramme concerne surtout les médicaments contenant du kétoprofène en gel. Il met en garde contre toute exposition au soleil, même voilé, des zones traitées. Il est utilisé sur les conditionnements des médicaments mais aussi sur les notices. (23)



Figure 12 : Pictogramme relatif au risque de photosensibilisation (22)

3) Les pictogrammes relatifs aux conditions de conservation d'un médicament

Ces pictogrammes permettent d'informer le patient sur les conditions de conservation du médicament afin que celui-ci ne se dégrade pas. Ils concernent les conditions de température, de luminosité, d'humidité, etc...(23)



Figure 13 : Pictogrammes conditions de conservation (22)

B. Stratégie de mise en place du pictogramme « femmes enceintes » par le laboratoire GlaxoSmithKline

Au sein du laboratoire GlaxoSmithKline, le service des Affaires Réglementaires a été très impliqué dans la mise en place du pictogramme grossesse sur les boîtes des médicaments. Cependant, l'aide des services de pharmacovigilance et du juridique a été indispensable afin de faire un choix raisonné et réfléchi. Chaque médicament a été étudié au cas par cas afin que le choix de mettre ou non un pictogramme soit le plus adapté possible. Des binômes ont été constitués avec un pharmacien pharmacovigilant et un pharmacien chargé de gamme. Afin de prendre une décision, plusieurs documents de référence ont été utilisés :

- Le **RCP** et la **notice patient** en utilisant notamment les rubriques « 4.6. Fertilité, grossesse, allaitement » et « 5.3. Données de sécurité préclinique » (données chez l'animal), + « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » si applicable.
- Les **données du CRAT** ont permis de prendre une décision pour certains médicaments lorsque le choix était compliqué.
- Le service de pharmacovigilance a fait une **revue de la littérature** en analysant les avis des experts dans les domaines thérapeutiques concernés.

Lorsque le niveau d'information n'est pas suffisant dans le RCP ou en cas de doute, c'est la phrase la plus restrictive et protectrice pour les patientes qui doit être retenue. Lorsqu'il figure une contre-indication pendant la grossesse et/ou que le médicament a des effets tératogènes ou fœtotoxiques, le laboratoire a pris la décision d'apposer un pictogramme « *Interdit* ». Lorsqu'il y a la présence d'un effet fœtotoxique dans le RCP ou des mises en garde chez la femme enceinte, le laboratoire a pris la décision d'apposer un pictogramme « *Danger* ». Enfin, lorsqu'il n'y a aucune donnée concernant des effets tératogènes ou fœtotoxiques, aucun pictogramme n'est apposé. Cette démarche est résumée dans cet arbre de décision schématisé ci-après :

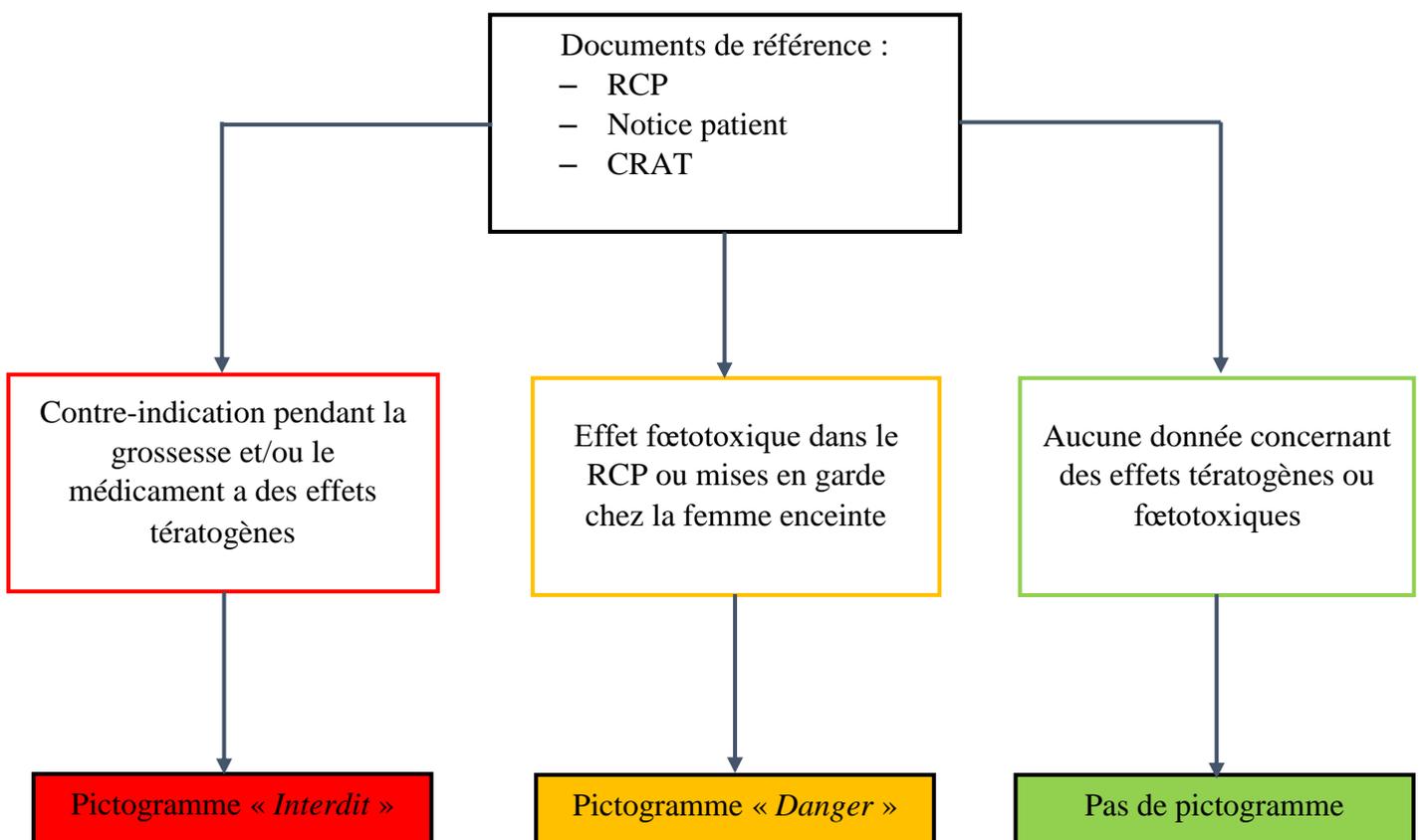


Figure 14 : Arbre de décision du laboratoire GSK pour choisir le pictogramme grossesse

Malgré la mise en application de cet arbre de décision et les nombreuses concertations entre les différentes équipes, il y avait encore des doutes sur l'apposition d'un pictogramme

grossesse ou non sur certains médicaments de notre portefeuille. Il a donc fallu poser des questions au groupe (c'est-à-dire à la maison mère, située au Royaume-Uni, GSK étant un laboratoire anglo-saxon). Cette réglementation sur les pictogrammes grossesse émane du Ministère de la Santé en France, les autres pays ne sont donc pas concernés par ces pictogrammes, c'est une réglementation, à cette date, purement franco-française. De ce fait, la maison mère ne comprenait pas toujours très bien pourquoi il fallait mettre un pictogramme, sachant que les informations relatives aux risques et aux dangers pendant la grossesse existent déjà dans la notice patient et dans le RCP.

Une fois que tous les produits ont été passés en revue et que la décision d'apposer ou non un pictogramme grossesse a été prise, il a fallu prévenir la maison-mère des choix qui avaient été faits. L'équipe Safety Evaluation and Risk Management (SERM) s'est chargée de la validation des pictogrammes choisis par la filiale France. Cela a été un travail conséquent et le dialogue n'a pas toujours été facile car cette réglementation française était source d'incompréhension pour certains experts.

C. Mise en place des « fiches pictogramme femme enceinte »

1) Création des fiches

Au sein du service des Affaires Réglementaires, il a été décidé de créer des « fiches pictogramme femme enceinte ». Ces fiches permettent d'expliquer le choix d'apposer ou non un pictogramme sur la boîte du produit et si oui, lequel, en prenant en compte les différents documents évoqués plus haut. Afin de faciliter le travail, les pharmaciens du service ont créé les fiches qui concernaient les produits inclus dans leurs gammes. Ceci a représenté une très grosse charge de travail étant donné le large portefeuille des produits de GSK. En effet, il a fallu créer 89 fiches au total.

Une « fiche pictogramme femme enceinte » est détaillée comme suit (*annexe 2*) :

- Le **nom** du produit en titre avec la forme pharmaceutique et le dosage.
- Le contenu de certaines parties du **RCP** dont les rubriques 4.3 « Contre-indications », 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », 4.6 « Grossesse et allaitement » et 5.3 « Données de sécurité préclinique ». Les données qui ont servi à prendre la décision sont surlignées en jaune.
- Le contenu de la partie 2. de la **notice patient** « QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE xxx », comprenant les rubriques « Contre-indications », « Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales » et « Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement ». Les données qui ont servi à prendre la décision sont surlignées en jaune.
- La **décision finale** en lettres capitales en rouge et encadrée, avec le pictogramme et la phrase associée choisis.
- Les noms du pharmacien réglementaire chargé de gamme et du pharmacien pharmacovigilant qui ont créé la fiche. La date de création de la fiche est également indiquée.
- Un cadre noir avec le nom et la signature des personnes ayant validé la fiche (à savoir le directeur du service des Affaires Réglementaires et le directeur du service de Pharmacovigilance) ainsi que la date de leur validation.

2) Archivage des fiches

(i) **Archivage électronique**

Une fois les « fiches pictogramme femme enceinte » validées et signées par les responsables, il faut les archiver de façon électronique et papier. L'archivage électronique consiste à scanner chaque fiche, et à la ranger dans le dossier électronique créé à cet effet « *Fiches picto femme enceinte validées* » sur le réseau. En fonction de la classification du médicament, différents sous-dossiers ont été créés :

- **Produit pharmaceutique** : dossier « *Pharma* » (la plupart des produits de chez GSK sont dans ce dossier) comprenant 54 fiches.
- **Vaccin** : dossier « *Vaccins* » comprenant 25 fiches.
- **Produit contre le VIH** (Virus de l'immunodéficience humaine) : dossier « *VIH* » comprenant 10 fiches.

Une fois la fiche classée dans un des dossiers, il faut la renommer comme suit : *Picto femme enceinte validé* « *date de validation au format AAAA MM JJ* » - « *nom du produit* ». Les fiches sont disponibles aux formats word et pdf. Ainsi, toute personne de l'entreprise qui souhaite consulter une fiche pourra la trouver facilement sur le réseau.

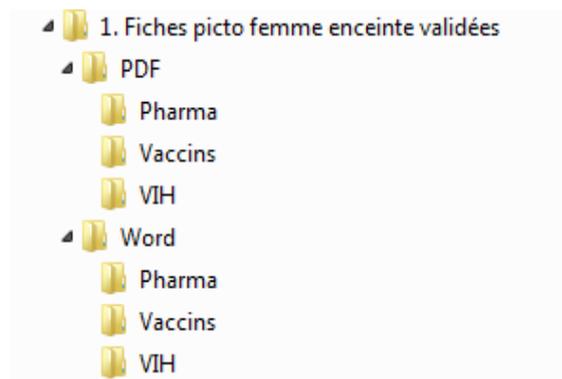


Figure 15 : Chemin pour trouver les fiches pictogramme femme enceinte validées

(ii) **Archivage papier**

L'archivage papier est également un élément très important. Pour en comprendre la raison, il faut évoquer la vérification des Bons à tirer (BAT). Lorsqu'il y a un changement concernant un médicament (par exemple l'ajout d'un effet indésirable, un changement d'adresse du laboratoire, etc...), cela impacte le médicament à un ou à plusieurs niveaux et il est obligatoire d'implémenter ce changement. Un BAT est une « maquette » d'un élément constitutif du médicament, il peut correspondre à :

- Une boîte, appelé également étui, carton ou encore conditionnement primaire (cela correspond à l'emballage du médicament) (*annexe 3*)
- Une notice
- Une étiquette (*annexe 4*)
- Un blister (*annexe 5*)

Il arrive fréquemment qu'un changement impacte plusieurs éléments. Par exemple, le changement d'adresse du site exploitant impacte la boîte et la notice, car l'adresse est une information qui se trouve sur ces deux éléments.

La vérification des BAT est l'étape qui précède le lancement en production : si le BAT est validé, la production peut commencer, sinon il faut rejeter le BAT et en créer un nouveau. Un BAT se présente sous la forme d'un papier imprimé en couleur, sur lequel le relecteur écrit ses commentaires à la main.

Afin de s'assurer que toutes les informations requises sont présentes et qu'il n'y a pas d'erreur, il y a une double relecture du BAT. La première est faite par un pharmacien ou un stagiaire/alternant ayant reçu la formation requise. La deuxième relecture est réalisée par un pharmacien (souvent celui qui est en charge du produit). Ce système de double relecture permet de détecter de façon plus sûre les erreurs éventuelles qui peuvent facilement se glisser.

La relecture d'un BAT s'effectue avec l'aide d'une check-list à compléter à la main et de l'ancien BAT validé lors du précédent changement. Si une erreur est détectée, le BAT peut être rejeté, en fonction de la gravité de celle-ci. Par exemple, une adresse erronée du laboratoire

ou un mauvais dosage sur la boîte sont des erreurs graves qui nécessitent de rejeter un BAT. A l'inverse, une faute d'orthographe mineure ou une erreur de graphisme ne vont pas être des arguments suffisants pour rejeter un BAT. Cependant, lorsqu'il y aura un nouveau changement à faire pour ce produit, de nouveaux BAT seront créés et les erreurs précédemment détectées seront prises en compte.

Pour en revenir au pictogramme « femmes enceintes », étant donné que celui-ci est apposé sur la boîte des médicaments, lors de la relecture d'un BAT, il faut vérifier sa présence sur la boîte et son niveau. Le document de référence à prendre est donc la « fiche pictogramme femmes enceintes » évoquée plus haut. Celle-ci doit être facile d'accès et donc être archivée dans chaque dossier de chaque médicament, et pour chacun des dosages existants, dans la salle des archives. Les fiches pictogramme « femmes enceintes » sont rangées dans les dossiers « Etui » dans des pochettes de couleur verte. Ce système de rangement est le plus pratique mais aussi le plus long car il faut aller dans chaque dossier (et pour chaque dosage) pour y mettre la fiche et il existe environ une centaine de produits.

D. Dépôt de la décision d'apposer un pictogramme à l'ANSM

Les entreprises ont l'obligation d'informer l'ANSM de l'apposition ou non d'un pictogramme sur le conditionnement de leurs spécialités. Une procédure de dépôt a été communiquée par l'ANSM dans le document « Questions/Réponses », publiée sur le site de l'ANSM le 16 septembre 2017 (4) :

« Pour les médicaments commercialisés, dès que disponible et de préférence avant la date butoir précitée du 17 octobre 2017 à des fins de bonne administration et dans l'intérêt de la santé publique, un exemplaire du conditionnement modifié (sous la forme d'un bon à tirer) pour chaque présentation commercialisée (c'est-à-dire pour chaque code CIP) doit être transmis à l'ANSM pour information.

En cas de modification du pictogramme par l'industriel, un nouveau dépôt du BAT doit être réalisé dans les plus brefs délais.

Pour les autres médicaments, cet exemplaire doit être fourni lors de la déclaration de commercialisation, le cas échéant, il n'est donc pas nécessaire de prévoir un dépôt ultérieur du BAT comportant le pictogramme.

Dans tous les cas un dépôt au format électronique est fortement recommandé. »

Chaque présentation d'une spécialité pharmaceutique est actuellement identifiée par un code dit code CIP (Code Identifiant de Présentation). Ce code à 7 chiffres est mentionné dans la décision d'AMM de toute spécialité pharmaceutique. (24)

Les dossiers envoyés à l'ANSM doivent comporter plusieurs documents :

- Une lettre d'accompagnement (ou cover letter) au format pdf, qui récapitule les pièces transmises et où en est le laboratoire dans le dépôt des BAT modifiés.
- La nouvelle version du (ou des) BAT avec leur pictogramme en format pdf
- Un fichier excel qui doit être rempli par le laboratoire (à transmettre au format excel et au format pdf). Ce fichier est téléchargeable sur le site de l'ANSM, il contient des colonnes déjà pré-complétées :

Titulaire	Code CIS	Dénomination spécialité	Libellé ATC	Code ATC	N° CESF	Date de dépôt	Code pictogramme (1 ou 2 ou 3)
GLAXO GROUP (ROYAUME-UNI)	67657035	xxx	Vilantérol et uméclidinium bromure	R03AL03	584724	16/10/2017	0
GLAXO GROUP (ROYAUME-UNI)	66921927	xxx	Fluticasone furoate	R01AD12	584724	16/10/2017	0
GLAXO GROUP (ROYAUME-UNI)	65592934	xxx	Bélimumab	L04AA26	584724	16/10/2017	0
GLAXO GROUP (ROYAUME-UNI)	65600733	xxx	Bélimumab	L04AA26	584724	16/10/2017	0
GLAXO GROUP (ROYAUME-UNI)	68964304	xxx	Uméclidinium bromure	R03BB07	584724	16/10/2017	0
GLAXO GROUP (ROYAUME-UNI)	66506404	xxx	Eptifibatide	B01AC16	584724	16/10/2017	0
GLAXO GROUP (ROYAUME-UNI)	60124020	xxx	Eptifibatide	B01AC16	584724	16/10/2017	0
GLAXO GROUP (ROYAUME-UNI)	64122611	xxx	Vilantérol et furoate de fluticasone	R03AK10	584724	16/10/2017	0
GLAXO GROUP (ROYAUME-UNI)	66848183	xxx	Ambrisentan	C02KX02	584724	16/10/2017	2
GLAXO GROUP (ROYAUME-UNI)	68499606	xxx	Ambrisentan	C02KX02	584724	16/10/2017	2
GLAXO GROUP (ROYAUME-UNI)	63439683	xxx	Lamivudine	J05AF05	584724	16/10/2017	1
GLAXO GROUP (ROYAUME-UNI)	68427877	xxx	Lamivudine	J05AF05	584724	16/10/2017	1

Figure 16 : Tableau excel à compléter et à transmettre pour information à l'ANSM

- « **Titulaire** » qui correspond au nom du laboratoire (cette colonne est à filtrer pour sélectionner le laboratoire concerné, ici GlaxoSmithKline),

- « **Code CIS** » (Code Identifiant de Spécialité) qui définit une présentation d'un médicament,
- « **Dénomination de la spécialité** »,
- « **Libellé ATC** », la classification ATC (anatomique, thérapeutique et chimique) est une classification utilisée pour classer les médicaments selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent ou leurs caractéristiques thérapeutiques ou chimiques,
- « **Code ATC** ».

Les colonnes à compléter par le laboratoire sont les suivantes :

- « **N°CESP** », le CESP (Common European Submission Platform) est une plateforme sur Internet qui permet la transmission de dossiers par voie électronique, de façon sécurisée, aux Agences des médicaments des Etats membres de l'Union européenne. Pour ce dépôt à l'ANSM, il n'y aura qu'un seul code CESP,
- « **Date de dépôt** », qui correspond à la date du dépôt du dossier à l'ANSM,
- « **Code pictogramme (0, 1 ou 2)** », le code pictogramme est à renseigner comme suit en face de chaque médicament :

« 0 » : pas de pictogramme,

« 1 » : pictogramme « *Danger* »,

« 2 » : pictogramme « *Interdit* ».

E. Problèmes rencontrés : exemples de produits chez GlaxoSmithKline

1) Médicament antirétroviral indiqué chez la femme enceinte : pictogramme grossesse
« *Danger* »

Dans le répertoire de GSK, il existe un produit sous forme de solution à diluer pour perfusion, indiqué dans le traitement à court terme des manifestations sévères de l'infection due au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) chez les patients au stade SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquise), dans l'impossibilité de prendre les formes orales de cette spécialité. Le principe actif de ce médicament est la Zidovudine.

Ce produit est indiqué chez la femme enceinte séropositive pour le VIH, dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH et dans la prophylaxie primaire de l'infection par le VIH chez le nouveau-né. Or, des cas de dysfonctionnement mitochondrial, plus ou moins sévères, ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Il est bien précisé dans le RCP du médicament que ces données ne modifient pas les recommandations actuelles quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH. De ce fait, le produit peut être utilisé pendant la grossesse si la situation clinique le justifie. (25)

L'apposition du pictogramme « *Danger* » accompagné du libellé « *Ne pas utiliser chez la femme enceinte sauf en l'absence d'alternative thérapeutique* » est une option envisageable pour ce produit. Cependant, cela peut être à l'origine d'une non-observance chez les patientes enceintes ou ayant un désir de grossesse, et représente donc un danger de santé publique. En effet, il y a un risque d'avoir une remontée de la charge virale et une acquisition de résistance si la patiente arrête une partie de son traitement antirétroviral. En conséquence, le laboratoire GSK a décidé d'envoyer un courrier au Directeur Général de l'ANSM avec une proposition pour apposer le pictogramme « *Danger* » mais en modifiant le libellé de la phrase accompagnant le pictogramme comme suit : « *Indiqué pendant la grossesse avec surveillance médicale* ».

L'ANSM a finalement refusé la proposition en répondant ainsi : « *Je ne peux souscrire à une telle proposition dans la mesure où les dispositions de l'article R.5121-139 précité et leurs modalités d'application publiées par arrêté du 5 mai 2017 s'appliquent de façon uniforme à tous les médicaments concernés. Tout écart dans la mise en œuvre de ces dispositions serait de nature à minimiser les effets de la mesure d'information voulue par le Ministère chargé de la santé, destinée en premier lieu aux patientes mais également aux professionnels de santé. Ainsi, en l'espèce, dans la mesure où le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament en question indique des effets sur le fœtus, il convient d'en informer les patientes à l'aide du pictogramme et du message adéquats. [...] En outre, cette information ne devrait pas être source de confusion dans la mesure où l'utilisation de ce médicament intervient dans le cadre d'une prise en charge médicale bien spécifique où le praticien aura notamment pris le soin d'informer la patiente des bénéfices et des risques liés au traitement.* » (26). Le laboratoire étant dans l'obligation de respecter les consignes de l'ANSM, le pictogramme qui a été retenu a été celui-ci :



Figure 17 : Pictogramme apposé sur la boîte du médicament antirétroviral

Ce médicament, pourtant indiqué chez la femme enceinte a donc un pictogramme « *Danger* » sur sa boîte. Cet exemple illustre bien la difficulté de mise en application de ce décret.

2) Médicament avec un pictogramme adapté en fonction de l'indication thérapeutique

Le salbutamol est un agoniste sélectif des récepteurs béta-2 adrénergique. Chez GSK, il existe un médicament contenant cette molécule et qui possède deux indications :

- En **pneumologie** : le salbutamol est indiqué dans le traitement ou la prévention du bronchospasme avec une action bronchodilatatrice de courte durée.
- En **gynécologie** : le salbutamol est indiqué dans le traitement à court terme du travail prématuré sans complication et en utilisation en urgence dans des situations obstétricales particulières.

Il est précisé dans le RCP que pour une utilisation en obstétrique, le médicament est contre-indiqué pour toute situation avec un âge gestationnel inférieur à 22 semaines. Cependant, pour une utilisation en pneumologie, rien ne mentionne un potentiel risque durant la grossesse ou sur le fœtus. Les recommandations du Pharmacovigilance Risk Assessment committee (PRAC) sont les suivantes : « *La réévaluation du rapport bénéfice/risque n'a concerné que les indications relatives à l'obstétrique. Ces conclusions ne concernent pas l'utilisation des béta-2 mimétiques par voie injectable et par voie inhalée dans leurs indications en traitement des maladies respiratoires.* »

Le rapport bénéfice/risque est donc différent selon l'indication (en respiratoire ou en gynécologie), de ce fait, le pictogramme « *Interdit* » a été retenu mais avec une spécificité pour l'indication obstétrique. En effet la phrase « *Ne pas utiliser chez la femme enceinte avant la 22^{ème} semaine de grossesse.* » a été ajoutée.



Figure 18 : Pictogramme apposé sur la boîte du médicament pour l'indication en obstétrique

- 3) Médicaments antimigraineux non recommandés chez la femme enceinte mais n'ayant pas de pictogramme grossesse

Deux spécialités contenant du succinate de sumatriptan sont commercialisées chez GSK. L'une est indiquée dans le traitement de la crise de migraine, avec ou sans aura² et l'autre dans le traitement de la crise d'algie vasculaire de la face. Il apparaît dans le RCP que « *l'administration du sumatriptan ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur aux risques possibles pour le fœtus.* » et dans la notice que « *l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse ou en cas d'allaitement, sauf avis contraire de votre médecin.* ». (25)

Cependant, en se rendant sur le site du CRAT, il est indiqué que « *l'utilisation du sumatriptan est possible quel que soit le terme de la grossesse si un traitement de fond de la migraine est nécessaire.* » (28). Par ailleurs, le pharmacovigilant en charge de l'analyse n'a pas identifié d'écart de texte dans la section 4.6 « Grossesse et allaitement » avec les autres tryptans commercialisés. Après une évaluation concertée entre le responsable pharmacovigilance et le responsable affaires réglementaires, GSK a décidé de se baser sur les données du CRAT et de ne pas apposer de pictogramme grossesse sur ces deux spécialités contenant du sumatriptan, les triptans étant déconseillés uniquement en raison de données limitées.

IV- COMMUNICATION DE L'INFORMATION : LES DIFFERENTS ACTEURS

A. Rôle de l'ANSM

² Aura : sensation subjective et passagère qui précède certaines affections notamment neurologiques. Elle intervient essentiellement dans trois pathologies courantes que sont : la migraine, le malaise vagal et l'épilepsie. (27)

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est un établissement public placé sous la tutelle du Ministre chargé de la santé. Elle est financée par une subvention de l'Etat. Ses missions principales sont d'offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients, et de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché. Sa compétence s'applique aux médicaments, aux produits biologiques, aux dispositifs médicaux mais aussi aux produits cosmétiques et de tatouages. Toutes ces actions débouchent sur la prise de décisions de police sanitaire et à l'application des décisions politiques, pour le compte de l'Etat français.

Le Ministère des Solidarités et de la Santé a demandé à ce qu'un groupe de travail soit créé au sein de l'ANSM pour réfléchir, entre autres, à la question du pictogramme grossesse. Ainsi, le « Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement » a été créé au sein du pôle « Pharmacovigilance – Addictovigilance ». Le Ministère a demandé un avis sur l'établissement d'une liste de médicaments ayant un caractère tératogène et/ou fœtotoxique. Il est précisé que cette liste a pour vocation d'être rendue accessible et fait suite à la mise en œuvre du pictogramme permettant d'alerter les femmes sur les risques en cas de grossesse. Le Ministère a demandé l'avis du groupe sur la méthodologie à suivre et les limites inhérentes à ce projet.

La réponse du groupe de travail a été donnée lors de la séance du 17 novembre 2016 (29). Le compte rendu, disponible sur le site de l'agence, précise ceci :

« Avis du groupe de travail »

Les membres du groupe de travail ont émis de nombreuses réserves à l'établissement d'une telle liste :

- *Sa publication devra impérativement être accompagnée d'explications et de mises en garde, notamment sur le caractère obligatoirement temporaire de sa validité, sur les*

notions de niveau de risque et de niveau de preuve, sur l'existence de susceptibilités individuelles, sur la nécessité de prendre en compte la période d'exposition, la dose, certains facteurs de risque, etc.

- *Elle expose à un risque de mauvaise interprétation des données pouvant inciter les patientes à arrêter leur traitement sans avis médical.*
- *Les membres du groupe s'interrogent sur les implications médico-légales de l'établissement de cette liste.*
- *Les membres du groupe proposent de lister les tératogènes majeurs.*

Il est rappelé que, d'une façon générale, la notion de toxicité est liée au dépassement des mécanismes de défense de l'organisme. Ainsi, il serait intéressant de pouvoir mettre le mécanisme de la toxicité de la substance. Cependant, celui-ci n'est pas connu pour toutes les substances.

Enfin, il est rappelé que la séparation entre embryotoxicité et fœtotoxicité, même si elle est très utilisée pour des raisons pédagogiques, n'est parfois que théorique d'un point de vue biologique. ». (29)

Le groupe de travail de l'ANSM a donc émis beaucoup de réserve vis-à-vis de cette réglementation. Cependant, le Ministère chargé des Solidarités et de la Santé, a quand même pris la décision, contre cet avis, de mettre en place le décret. L'ANSM n'a pas voulu prendre la responsabilité de choisir elle-même les niveaux de pictogrammes, il a donc été décidé que ce ne serait pas de la responsabilité de l'agence, mais plutôt de celle des laboratoires pharmaceutiques. A partir de ce moment-là, l'ANSM a appliqué le décret et a endossé un rôle « d'accompagnateur » auprès des laboratoires, afin de les aider à appliquer cette nouvelle réglementation.

Le 16 août 2017, l'agence a publié un document très utile pour les laboratoires pharmaceutiques : *Apposition du pictogramme « femmes enceintes » - Questions/réponses à l'attention des titulaires d'AMM*. Ce document réexplique le contexte de cette nouvelle réglementation en décrivant les médicaments concernés, les modèles de pictogrammes

disponibles, le délai d'application mais également les démarches à entreprendre auprès de l'ANSM et les contrôles et sanctions prévues en cas de non-respect du décret. (4)

B. Coopération entre le Leem (Les entreprises du médicament), la DGS (Direction Générale de la Santé) et l'ANSM

Le Leem est l'organisation professionnelle des entreprises du secteur de l'industrie pharmaceutique en France. Ils ont pour mission de découvrir, produire et mettre à disposition des médicaments et vaccins à usage humain. Le Leem compte aujourd'hui plus de 260 entreprises adhérentes. La DGS quant à elle, prépare la politique de santé publique et contribue à sa mise en œuvre. Son action se poursuit à travers 4 grands objectifs : préserver et améliorer l'état de santé des citoyens, protéger la population des menaces sanitaires, garantir la qualité, la sécurité et l'égalité dans l'accès au système de santé, mobiliser et coordonner les partenaires. (30)

Le 25 septembre 2017 s'est tenue une réunion avec, entre autres, des représentants de la DGS, de l'ANSM et du Leem. Cette rencontre avait pour objectif de faire un état des lieux sur l'avancée de la mise en place des pictogrammes par les industriels et d'aborder la mise en place d'une communication relative à l'apposition du pictogramme. Les points clés de cette réunion sont les suivants (31) :

- Etat des lieux de la mise en place des conditionnements avec un pictogramme

Le Leem rappelle que différents courriers ont été adressés avant l'été à la Ministre des Solidarités et de la Santé et au directeur général de l'ANSM afin d'alerter sur les difficultés techniques et opérationnelles pour les entreprises pour la mise en place du pictogramme au 17 octobre 2017. Le Leem a également rappelé que l'ampleur des gammes concernées complexifie et rallonge les délais industriels.

Une enquête menée par le Leem auprès d'un échantillon d'une dizaine d'entreprises adhérentes montre que le pourcentage du portefeuille des médicaments concernés par un pictogramme prêts au 17/10/2017 varie de 10 à 40 %. Ainsi, au 17/10/2017, coexistaient sur le marché des médicaments avec un pictogramme et des médicaments sans pictogramme, malgré les efforts des entreprises.

- **Harmonisation des pictogrammes entre princeps et génériques :**

Afin d'éviter au mieux des problèmes d'harmonisation de pictogramme entre des médicaments ayant le même principe actif, « *l'ANSM invite les industriels à échanger entre eux et confirme que la présence ou non d'un pictogramme ainsi que son niveau est de la responsabilité du titulaire de l'AMM.* » (31)

Dans la réalité, il est évident que les laboratoires ne communiquent pas beaucoup entre eux sur ce sujet. Quand bien même deux laboratoires concurrents évoquent leur choix de pictogrammes, ce n'est qu'une information mais chacun peut rester sur ses positions s'il le souhaite.

- **Plan de communication auprès des professionnels de santé et des patientes :**

Le dispositif de communication envisagé par l'ANSM comporte un document questions/réponses à l'attention des patientes ainsi qu'un mémo diffusé par les officinaux aux patientes, une lettre d'information pour les professionnels de santé dont les gynécologues et les officinaux. (31)

Après cette réunion, le Ministère de la Santé, avec l'aide du Leem, a conçu un document pédagogique afin d'informer et de sensibiliser les patientes et les professionnels de santé à ce nouveau dispositif. Ce document est en libre-service et téléchargeable sur le site internet du Leem, il s'agit d'une fiche recto-verso à destination des professionnels de santé, des laboratoires pharmaceutiques et des patients pour les informer de l'apposition du pictogramme. Une affiche à destination des pharmacies ou cabinets médicaux est également disponible (*annexe 7*).

De même, en allant sur le site de la DGS, il est possible d'accéder à une rubrique « *Questions-réponses sur le pictogramme « femmes enceintes »* » (21), semblable au document publié sur le site de l'ANSM. Les patients et les professionnels de santé peuvent avoir accès à ces questions pratiques à réponses courtes.

C. Communication auprès des patients et des professionnels de santé

1) Questions-réponses sur le pictogramme « femmes enceintes »

Les professionnels de santé doivent savoir répondre à leurs patientes et leur donner des explications claires et précises sur cette nouvelle réglementation. Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, de nombreuses instances scientifiques ont publié des documents explicatifs sur leurs sites internet, consultables par tous.

Cependant, malgré les efforts déployés par les autorités de santé pour diffuser des informations sur le pictogramme grossesse, nombreuses sont les questions de la part des patientes et des professionnels de santé. Depuis l'apparition de boîtes de médicaments avec un pictogramme « femmes enceintes » dans les officines en octobre 2017, de nombreux articles dans la presse ont évoqué ce sujet. Beaucoup de questions que se posent les patientes ont été diffusées. Les pharmaciens d'officine et les médecins en ville et à l'hôpital ont dû expliquer aux patientes pourquoi ce pictogramme a été mis en place et comment il fonctionne. En analysant ces différentes sources d'information, il en ressort que ce sont souvent les mêmes questions qui reviennent. Voici donc quelques exemples de questions fréquemment posées par les patients et les professionnels de santé, et les réponses à apporter (4), (18), (21), (32) :

- « *Est-ce que l'arrivée d'un pictogramme « femmes enceintes » sur la boîte de mon médicament fait suite à de nouvelles études ?* »

Rassurer en précisant que cela ne constitue pas une nouvelle information :

« Cette information sur le conditionnement extérieur ne constitue pas une nouvelle information étant donné qu'elle n'est que le reflet des informations actuelles du RCP et de la notice destinée aux patients. Ce pictogramme permet de rendre visible sur la boîte l'information figurant déjà dans les notices des médicaments qui présentent un danger ou sont interdits pendant la grossesse. »

- « *La boîte de médicament que je prends habituellement contient maintenant un pictogramme « Danger » alors qu'il n'y en n'avait pas avant, je suis actuellement enceinte, dois-je désormais arrêter mon traitement ?* »

Rappeler que le patient ne doit pas interrompre le traitement sans l'avis de son médecin :

« Si vous étiez déjà enceinte lorsque le médecin vous a prescrit ce médicament, il avait donc déjà pris soin d'évaluer la balance bénéfique/risque du médicament dans votre cas lorsqu'il vous l'a prescrit. Pour information, le pictogramme « *Danger* » n'interdit pas la prise du médicament pendant la grossesse. En effet, il peut être utilisé s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique adaptée. N'interrompez pas votre traitement sans en parler au préalable avec votre médecin ou votre pharmacien. »

Rappeler que l'utilisation d'un médicament pendant la grossesse nécessite l'avis d'un professionnel de santé :

« Si vous n'étiez pas encore enceinte lorsque le médecin vous a prescrit ce médicament : c'est au praticien d'apprécier la balance bénéfique/risque du médicament dans le cas particulier de la grossesse. Lui seul pourra évaluer si ce médicament peut vous être prescrit. Si un traitement est nécessaire, il connaît les risques pour vous et votre enfant. Evitez l'automédication, ne débutez aucun traitement sans l'avis d'un professionnel de santé, même s'il s'agit d'un médicament vendu sans ordonnance. »

D'une manière générale, l'utilisation de médicament pendant la grossesse nécessite l'avis d'un professionnel de santé.

- « Un pictogramme « Danger » a été apposé sur la boîte de médicament alors que celui-ci est recommandé dans la stratégie thérapeutique pour cette maladie pendant la grossesse. Peut-on encore le prescrire ? »

Préciser que cela ne constitue pas une nouvelle information et donc que les recommandations ne sont pas modifiées

« Cette information sur le conditionnement extérieur ne constitue pas une nouvelle information étant donné qu'elle n'est que le reflet des informations actuelles du RCP et de la notice destinée aux patients. L'apposition d'un pictogramme n'annule pas les recommandations car il n'y a pas eu de nouvelles données. Cependant, il faudra bien l'expliquer à la patiente lors de la prescription pour ne pas l'inquiéter. »

- « Je suis enceinte et j'ai pris un médicament interdit pendant la grossesse : que dois-je faire ? »

« Contactez immédiatement un professionnel de santé, il vous conseillera ou vous orientera vers des spécialistes afin de vous apporter un avis personnalisé. L'analyse de la situation doit être faite au cas par cas et nécessite une expertise spécifique, qui prend en compte de nombreux paramètres (le médicament lui-même, la période d'exposition au cours de la grossesse, la dose de médicament, ...) et qui pourra conduire à un suivi adapté de votre grossesse. »

- « Je souhaite avoir un enfant et je prends un médicament sur lequel figure un pictogramme, que dois-je faire ? »

« Si vous planifiez une grossesse et que vous prenez un traitement, parlez-en à votre médecin qui évaluera la nécessité ou non de poursuivre le traitement et d'envisager des alternatives éventuelles médicamenteuses ou non. »

- « *Sur le conditionnement extérieur du princeps figure un pictogramme grossesse alors que sur le conditionnement extérieur de son générique ce pictogramme n'apparaît pas, ou l'inverse. Pourquoi cette différence ?* »

« L'apposition du pictogramme a été de l'appréciation du laboratoire titulaire de l'AMM. Ainsi, un laboratoire a pu décider d'apposer un pictogramme sur ce médicament en fonction des données du RCP et de la notice, mais il se peut qu'un autre titulaire d'AMM ait pris une décision différente. Ainsi, il peut arriver que les choix soient différents même s'il s'agit d'une même molécule. »

Il est intéressant de noter qu'au sein des laboratoires pharmaceutiques, il y a eu très peu d'appels de la part des professionnels de santé ou des patients, pour comprendre pourquoi un pictogramme est apparu sur certains médicaments. Il y a seulement eu quelques appels d'experts qui ne comprenaient pas pourquoi un tel pictogramme arrivait sur les boîtes de médicaments, alors que l'information était déjà détaillée dans la notice, à l'intérieur de la boîte.

Quoi qu'il en soit, il est essentiel pour les médecins de répondre de façon claire et précise aux questions des patientes, et éventuellement de les orienter vers un autre traitement. Cependant, il y a des cas où il n'y a pas d'alternative thérapeutique, ou bien celle-ci comporte le même niveau de risque que le traitement habituel. Cela arrive parfois pour les maladies chroniques, comme nous allons le voir.

2) Patientes enceintes et atteintes de maladies chroniques

Cette problématique ne vient pas à l'esprit tout de suite lorsque l'on aborde le sujet du pictogramme « femmes enceintes ». C'est lors d'une soirée organisée par l'association « Les Caducées » de l'Ecole Supérieure de Commerce de Paris (ESCP) le 8 février 2018, que la

difficulté pour les femmes enceintes atteintes de maladies chroniques a attiré mon attention. Une table ronde était organisée sur le thème « *La crise de confiance entre le Grand Public et les Industries Pharmaceutiques* », quatre intervenants étaient présents dont Anne Buisson, directrice adjointe d'une association de patients : l'Association François Aupetit (AFA). L'AFA est une organisation qui se consacre au soutien aux malades et à la Recherche sur les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI), dont les principales sont la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique.

Durant quelques minutes, le débat a porté sur les pictogrammes grossesse, Anne Buisson a signalé que de nombreuses patientes vivaient très mal l'arrivée de ce pictogramme sur les boîtes de certains de leurs médicaments habituels. Ces patientes n'ont pas le choix, elles sont obligées de prendre leurs traitements car elles sont atteintes de maladies chroniques. Le fait de voir un pictogramme « *Danger* » ou « *Interdit* » provoque en elle un grand sentiment de culpabilité, contre lequel elles ne peuvent rien faire. Ce problème est important à soulever car les maladies chroniques se développent de plus en plus.

Une maladie chronique est définie par quatre éléments qui doivent être associés :

- 1/ La présence d'une cause organique, psychologique ou cognitive,
- 2/ Une ancienneté de plusieurs mois,
- 3/ Le retentissement de la maladie sur la vie quotidienne,
- 4/ Le besoin de soins médicaux ou paramédicaux, d'aide psychologique, d'éducation ou d'adaptation.(33)

En France, il y a un nombre très important de malades chroniques avec environ 15 millions de français atteints.

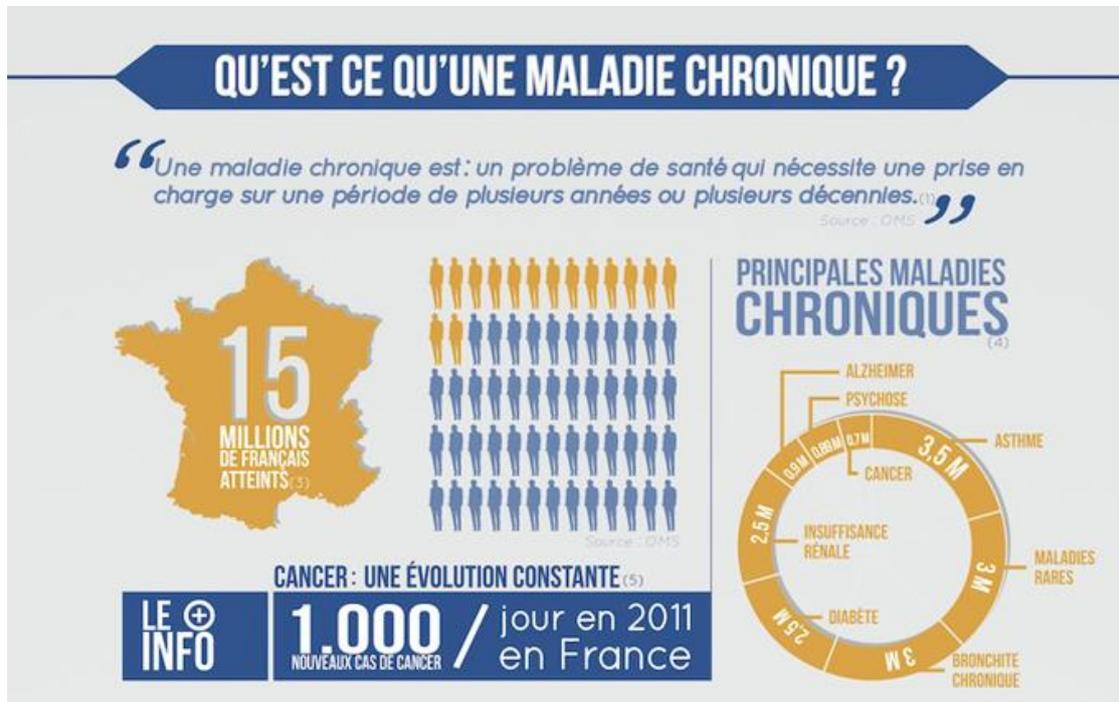


Figure 19 : Qu'est-ce qu'une maladie chronique ? – Fondation Roche 2017 (33)

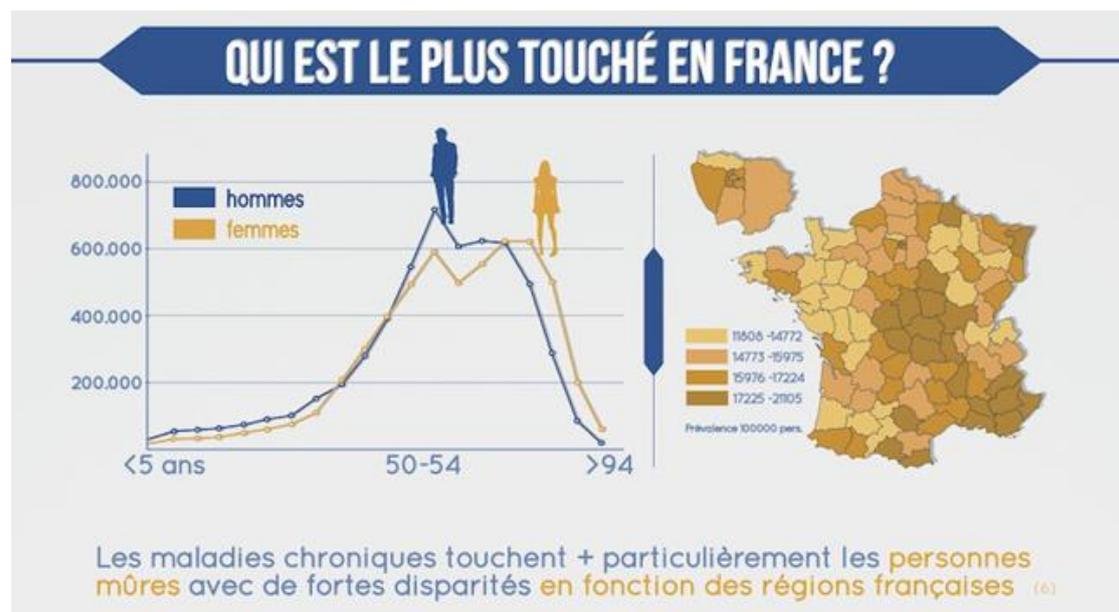


Figure 20 : Qui est le plus touché en France ? – Fondation Roche 2017 (33)

Au vu de ces chiffres, on comprend qu'il y a énormément de femmes touchées par une maladie chronique en France, et qui peuvent donc potentiellement être enceintes. Ces patientes n'ont pas le choix que de prendre leurs médicaments. Ainsi, le fait de voir un pictogramme sur la boîte peut leur faire peur, les mettre mal à l'aise et même les amener à interrompre leurs traitements, qui sont pourtant nécessaires. Cela peut être très dangereux aussi bien pour la mère que pour son enfant, ce sont donc des comportements à éviter. Il apparaît donc nécessaire de renforcer la communication sur ce sujet, et notamment au sein des associations de patients.

V- UNE TENDANCE VERS UNE LIMITATION ET UNE HARMONISATION DE L'UTILISATION DU PICTOGRAMME GROSSESSE

A. Problématique d'harmonisation des pictogrammes entre deux spécialités contenant la même molécule

Comme nous l'avons vu précédemment, ce sont les industriels qui choisissent s'il convient d'apposer ou non un pictogramme sur leur produit. Ainsi, lorsqu'un principe actif est présent dans deux spécialités commercialisées par des laboratoires différents, le pictogramme ne sera pas forcément présent sur le conditionnement extérieur des deux spécialités, ou bien le niveau du pictogramme ne sera pas toujours le même. On peut également voir cela entre un médicament princeps et un générique qui contiennent tous deux la même molécule.

1) Exemple des médicaments de traitement de fond dans l'asthme

On peut prendre l'exemple de deux médicaments indiqués dans le traitement de l'asthme associant **un corticoïde** et **un bronchodilatateur β_2 agoniste de longue durée d'action**. Il existe plusieurs traitements associant ces deux classes thérapeutiques, qui proviennent de plusieurs laboratoires pharmaceutiques différents. Chez GSK, il existe un produit avec la composition suivante :

- **Corticoïde** : le propionate de fluticasone

- **Bronchodilatateur $\beta 2$ agoniste** : le salmétérol

Le RCP de ce médicament indique ceci : « *Pas de toxicité malformative ou fœto-néonatale du salmétérol et du propionate de fluticasone. [...] L'utilisation de ce médicament au cours de la grossesse ne devra être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour le fœtus.* ». (25) Les données du CRAT, datant de 2016, ont également été prises en compte pour cette évaluation, le centre de référence précise que : « *Chez la femme enceinte, l'asthme doit être traité aussi efficacement qu'en dehors de la grossesse.* » (34). Cette conclusion du CRAT est valable pour le propionate de fluticasone ainsi que pour le salmétérol. En prenant en compte ces deux sources d'information, le laboratoire GSK a décidé de ne pas apposer de pictogramme sur ce médicament, de peur qu'une patiente enceinte ne le prenne pas alors que celui-ci est nécessaire.

Chez un laboratoire concurrent, il existe un médicament qui possède les mêmes indications mais une composition légèrement différente :

- **Corticoïde** : le budésonide
- **Bronchodilatateur $\beta 2$ agoniste** : le formotérol

Le RCP de ce médicament indique que celui-ci « *ne sera utilisé chez la femme enceinte que si nécessaire. Il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace permettant le contrôle des symptômes d'asthme.* » (25). Les données du CRAT sont exactement les mêmes pour ce produit que pour celui de chez GSK (35). Ce laboratoire a, quant à lui, décidé d'apposer un pictogramme « Danger » grossesse sur le conditionnement de ce médicament.

Cet exemple de différence de choix de pictogramme pour ces deux spécialités pose question puisque les médicaments sont très semblables aussi bien sur leurs indications que sur leurs compositions. En mars 2018, une pharmacienne du CHU de Bordeaux n'a pas bien compris cette différence de pictogramme. Elle a indiqué dans un mail qu'elle avait fait une relecture des deux RCP et qu'ils se valaient visiblement sur la partie grossesse. Il a donc été

demandé à la directrice du service des Affaires Réglementaires de GSK de s'expliquer concernant cette différence de pictogramme. J'ai participé à cette réponse en créant un tableau comparatif de ces produits en incluant les données des deux RCP et du CRAT. Il n'y a en effet pas de différence significative entre ces deux produits, mais la seule réponse que nous pouvons communiquer consiste à dire que l'apposition du pictogramme est de la responsabilité des laboratoires, l'ANSM n'ayant pas publié de liste des médicaments concernés.

La Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) a alerté sur le risque concernant la sécurité des femmes enceintes asthmatiques en rapport avec l'apposition du pictogramme « femmes enceintes » sur le conditionnement extérieur des médicaments indiqués dans le traitement de fond de l'asthme. La SPLF précise que l'asthme est une maladie fréquente au cours de la grossesse, qui concernerait plus de 8 % des femmes enceintes. Le risque d'exacerbations est plus élevé pendant la grossesse et lors d'une mauvaise prise en charge de l'asthme. L'asthme est d'ailleurs lui-même un facteur de risque de complications de la grossesse (diabète gestationnel, césarienne, hémorragie per-partum...) et pour le fœtus (prématurité, retard de croissance...). Concernant les médicaments utilisés en traitement de fond pour l'asthme, ils ont été largement utilisés depuis des décennies au cours de milliers de grossesses, et ne sont pas associés à un risque tératogène chez l'être humain.

La SPLF conclut donc comme suit : « *L'apposition du pictogramme « femmes enceintes = danger » va à l'encontre totale de cette stratégie de prise en charge et semble injustifiée voire dangereuse compte tenu des données actuellement disponibles. Dans notre démarche commune de diminuer les risques pour la mère comme pour le fœtus liés au mauvais contrôle de l'asthme pendant la grossesse, la proposition est de supprimer le pictogramme « femmes enceintes = danger » des conditionnements des médicaments de fond et de secours de l'asthme, notamment les corticoïdes inhalés, afin que toutes les femmes asthmatiques puissent poursuivre la prise en charge de cette maladie chronique au cours de la grossesse.* » (36)

Cette prise de position de la SPLF va donc dans le sens de GSK qui a fait le choix de ne pas apposer de pictogramme sur son traitement de fond de l'asthme. En cas de problème avec ce médicament, la position de la SPLF et de la communauté scientifique pourrait servir d'un point de vue juridique pour se justifier en cas de procès.

2) Problématique découlant du manque d'harmonisation des pictogrammes

Deux problématiques cruciales découlent de ces incohérences dans le choix du pictogramme femme enceinte :

- Cela est **source d'incompréhension** pour les professionnels de santé comme pour les patients. Cette différence peut pousser la patiente, si elle a le choix, à s'orienter vers le médicament ne comportant pas de pictogramme. Le risque est aussi médical avec potentiellement un arrêt de traitement sans l'avis d'un médecin du fait de l'existence du pictogramme sur la boîte. De ce fait, les rôles du médecin lors de la prescription, et du pharmacien lors de la délivrance sont donc essentiels afin d'orienter la patiente vers le médicament qui lui convient.
- Etant donné qu'il n'y a pas eu de vérification des analyses faites par les laboratoires pour le choix d'apposer ou non un pictogramme, la plupart des laboratoires pharmaceutiques ont préféré appliquer le principe de précaution en mettant un pictogramme, dans un but de santé publique. De plus, les laboratoires génériqueurs ont confiés que la mise en application du décret nécessite un énorme travail d'analyse des médicaments commercialisés. De ce fait, la plupart d'entre eux n'ont pas les ressources suffisantes pour faire une analyse de la littérature poussée, ils se sont donc cantonnés à l'étude du RCP seulement. C'est pour cette raison que l'on retrouve souvent plus de pictogrammes sur les boîtes de médicaments génériques, que sur celles des médicaments princeps. Au final, **plus de la moitié des médicaments en France ont un pictogramme**. Cependant, la prise de position chez GSK a été de prendre en compte le rapport bénéfice/risque d'un médicament et d'apposer un pictogramme de façon pertinente. De ce fait, seulement 30 à 40 % des spécialités ont un pictogramme grossesse sur leur conditionnement chez GSK.

3) Un pas vers une harmonisation des pictogrammes

Le 3 mai 2018, le Leem a diffusé une circulaire à destination de ses adhérents intitulé « Pictogramme grossesse – Harmonisation des pictogrammes ». Ce document indique ceci :

« Dans la mesure où l'apposition du pictogramme sur les étuis relève de la responsabilité de chaque titulaire, des résultats différents entre entreprises sur le choix entre le pictogramme « Danger » ou le pictogramme « Interdit » pour une même molécule sont possibles lorsque les données scientifiques sont faibles ou peu claires, même si chacun des pictogrammes correspond à un cas précis et distinct.

Afin de faciliter la communication entre les entreprises commercialisant des spécialités ayant le même principe actif et favoriser l'harmonisation des positions, notamment entre les princeps et ses génériques, le Leem met à la disposition de ses adhérents le fichier ci-joint concernant le pictogramme grossesse tel que rempli par les industriels lors de leur déclaration auprès de l'ANSM. Les mentions qui figurent dans ce tableau ne sont pas validées par l'ANSM et sont partagées à titre indicatif. » (37)

Le tableau, sous format excel, regroupe donc tous les médicaments commercialisés en France avec le laboratoire qui en est titulaire et le niveau de pictogramme associé. Ce document est donc très volumineux puisqu'il comporte 7438 lignes. Ni le Leem, ni l'ANSM ne précisent clairement si les laboratoires doivent mettre en place des actions modificatives après réception du tableau. Cependant, il est sous-entendu qu'en cas de problème d'harmonisation important entre deux médicaments, il est possible de contacter le laboratoire concurrent pour échanger sur les éléments qui ont amené au choix du niveau de pictogramme, et le cas échéant, modifier celui-ci.

B. Problèmes soulevés par le CRAT et l'Académie nationale de médecine

Depuis l'application de cette nouvelle réglementation, de nombreuses voix s'élèvent et notamment celles du CRAT et de l'Académie nationale de médecine. En effet, le 6 février 2018,

le CRAT a publié une fiche d'information sur son site intitulée « *Pictogrammes « Grossesse » sur les conditionnements extérieurs des médicaments – L'intention est bonne, le résultat est calamiteux.* » (38). L'Académie de médecine a réagi au même moment puisqu'elle a pointé, lors de sa dernière séance, le flou qui entoure les pictogrammes grossesse. Elle a publié un communiqué le 6 février 2018 intitulé « *L'Académie de médecine veut limiter l'utilisation du pictogramme grossesse sur les médicaments* ». (39)

Le CRAT, comme l'Académie nationale de médecine, ont souligné les imprécisions qui accompagnent le décret. Le CRAT précise même : « *le CRAT a immédiatement alerté les autorités de santé sur les effets contreproductifs, voire délétères, du décret tel qu'il est rédigé, ce qui malheureusement se confirme depuis son application.* ». Le contenu des documents publiés par ces deux instances est résumé ci-dessous :

Seulement une quinzaine de substances sont connues comme tératogènes chez l'humain (en dehors des antimétabolites) et une quarantaine comme fœtotoxiques, ce qui représente environ 10 % des spécialités sur le marché. Seules ces spécialités devraient disposer d'un pictogramme pour attirer l'attention des professionnels de santé et des patientes en raison de leur effet nocif avéré chez l'humain. Or, environ 60 à 70 % des spécialités pharmaceutiques pourraient, dans les faits, se voir apposer un pictogramme « *Interdit* » ou « *Danger* ». Une telle discordance pose problème.

De plus, ces documents soulignent qu'il y a une absence de précision, dans les textes, sur un certain nombre de points cruciaux, sources de difficultés d'interprétation, de confusion, et finalement d'inquiétudes auprès des femmes enceintes. Cela incite les laboratoires pharmaceutiques à élargir le champ de l'apposition des pictogrammes dans une optique de protection médico-légale :

- **Notion de tératogénicité ou de fœtotoxicité fondée sur des données humaines ou seulement animales ?**

Il n'est pas spécifié si la notion de tératogénicité ou de fœtotoxicité doit être fondée sur des données humaines, ou si seuls les résultats des études de toxicité chez l'animal réalisées avant la mise sur le marché du médicament suffisent pour apposer des pictogrammes aussi alarmants. Or, la prédictivité qualitative (sévérité) et quantitative (fréquence) des résultats expérimentaux est très faible dans ce domaine et n'est en rien un garant d'effets similaires chez l'humain. L'expérience nous prouve d'ailleurs l'inverse, avec un nombre considérable d'effets reprotoxiques retrouvés chez l'animal dans les conditions expérimentales et une absence d'effet chez l'humain après la mise sur le marché. Actuellement, on assiste à l'apposition systématique d'un pictogramme sur la base des résultats chez l'animal, même en l'absence d'alerte chez l'humain. (38), (39)

- **Pas de différence entre les médicaments dont la toxicité est avérée et ceux où ces effets sont seulement évoqués**

Aucune indication n'est fournie dans ces textes sur une distinction entre les médicaments dont la toxicité est avérée dans l'espèce humaine et ceux où ces effets sont seulement évoqués sans être confirmés, ou parfois seulement anodins et transitoires. Tous auront un pictogramme : à minima un pictogramme « *Danger* » ; sinon, et de façon parfois abusive, un pictogramme « *Interdit* ». Là aussi l'expérience nous montre que de nombreux risques évoqués dans un premier temps par des études dont la méthodologie est parfois discutable, sont par la suite infirmés. Apposer un pictogramme « *Danger* » sur la base de risques évoqués, anodins, ou transitoires, introduit un doute généralisé. Ceci engendre un amalgame entre les substances qu'il faut sans conteste écarter de la pharmacopée de la femme enceinte car leur risque est avéré, et les substances qui ne devraient pas être utilisées en première intention chez la femme enceinte, mais qui ne justifient pas l'apposition d'un tel pictogramme. (38)

- **Incitation à fonder le choix des pictogrammes sur la présence ou non d'alternatives thérapeutiques**

Le bénéfice thérapeutique, point crucial de la prise en charge des patientes enceintes, est laissé à l'appréciation des firmes, qui *in fine* décident du pictogramme à apposer, que des stratégies thérapeutiques aient déjà été produites ou pas par les professionnels de santé concernés (Recommandations pour la Pratique Clinique, conférences de consensus...). Ceci risque de conduire des patientes à refuser de prendre un traitement indispensable pour elles ou leur fœtus sur des bases non fondées. (38)

- **La nuance entre « Danger » et « Interdit » porte à confusion**

La distinction entre ces deux niveaux n'est absolument pas comprise par les professionnels de santé et encore moins par les patientes. Les deux pictogrammes sont donc indistinctement interprétés et inquiètent autant les professionnels (qui refusent de prescrire ou de délivrer quel que soit le pictogramme) que les patientes. (38)

- **Des problèmes médico-légaux sont à prévoir**

Le risque malformatif dans l'espèce humaine est de l'ordre de 2 %. Il sera donc difficile de convaincre des patientes dont l'issue de grossesse sera défavorable, que le médicament sur lequel figure un pictogramme, aussi injustifié soit-il, n'est pas responsable du problème rencontré. (38)

- **Les données des RCP sont souvent obsolètes**

Les pictogrammes sont fondés sur une partie importante du RCP. Or les données du RCP sont fréquemment en décalage par rapport à l'état des connaissances disponibles dans la littérature, faute d'actualisation régulière. Les pictogrammes sont donc fondés sur des données parfois obsolètes. (38)

Au regard de ces observations, l'Académie de médecine et le CRAT considèrent que ces dispositions, en l'état, sont susceptibles d'avoir des effets délétères et préjudiciables sur les patientes mais aussi sur les professionnels de santé :

- Une vague d'inquiétude non fondée s'empare des patientes puisqu'une grande partie des spécialités est concernée par le pictogramme (60 à 70 %) au lieu des potentiels 10 % (comme expliqué plus haut) ;
- Une confusion sans distinction claire quant au niveau de risques réels des substances et donc une altération de l'objectif initial ;
- Un risque de perte de chance pour les patientes qui pourraient préférer se priver de tout traitement, aussi indispensable soit-il, par peur d'un pictogramme, qui aura pu être apposé sur des bases non fondées cliniquement ;
- Une situation difficile à gérer pour les professionnels de santé, qu'ils soient médecins ou pharmaciens, car ils doivent expliquer à leurs patientes les motifs du pictogramme qu'ils ne comprennent pas toujours eux-mêmes, faute de concertation préalable avec les sociétés savantes et professionnelles ;
- Une source inutile de répercussions médico-légales ;
- La libre décision laissée aux laboratoires pharmaceutiques d'apposer ou non le pictogramme de leur choix, quelle que soit la nature des éléments se trouvant dans le RCP, leur gravité, leur extrapolation à l'homme et les alternatives thérapeutiques disponibles ;
- *In fine*, un report de la responsabilité du choix thérapeutique sur les patientes elles-mêmes, à partir du pictogramme apposé sur les conditionnements de leurs traitements, ce qui n'est pas leur rôle.

De ce fait, l'Académie de médecine conclut son communiqué comme suit : « À la lumière de ces éléments, il semble justifié de redéfinir le périmètre du décret afin d'en conserver l'intention initiale : seules les substances ayant fait la preuve de leur effet délétère pour la grossesse humaine devraient être visées par une action de communication de cette nature, avec

apposition d'un pictogramme « Interdit » ; pour les autres substances, aucun pictogramme ne devrait être apposé : des échanges entre prescripteurs, pharmaciens et patientes sur la base des informations médicales disponibles et de la notice des conditionnements devraient suffire, évitant de surcroît des effets d'alerte inutiles et contre-productifs. ». (39)

Le CRAT ajoute : *« Le CRAT, en profond désaccord avec les conséquences négatives de ce décret dont l'intention initiale est louable, ne peut que constater que la mise en circulation des premiers conditionnements avec pictogramme confirme les craintes vives qu'il n'a pas manqué de transmettre aux autorités compétentes en temps voulu. Le CRAT conserve sa méthodologie d'analyse du rapport bénéfice/risque des médicaments en cours de grossesse, sans tenir compte de ces pictogrammes. ». (38)*

C. Des discussions en cours pour adapter les pictogrammes « femmes enceintes »

Lors d'une conférence de presse datant du lundi 18 juin 2018, le Directeur Général de l'ANSM, Dominique Martin, a rapporté que des discussions étaient en cours au sein du Ministère des Solidarités et de la Santé au sujet des pictogrammes « femmes enceintes » sur les boîtes de médicaments. Des excès ont été pointés et ont suscité l'inquiétude voire la colère de professionnels de santé et d'associations de patients (notamment la SPLF, l'Académie Nationale de Médecine ou encore le CRAT, comme évoqué précédemment). La Société francophone de tabacologie (SFT) a notamment exprimé sa vive inquiétude quant à l'ajout de ces symboles sur les boîtes de substituts nicotiques, présentés comme *« les seuls traitements autorisés chez la femme enceinte fumeuse »*. En effet, les experts sont tous d'accord pour dire que le tabac est bien plus dangereux pendant la grossesse que les substituts nicotiques, puisque *« les substituts nicotiques ne contiennent que la nicotine, alors que les cigarettes et la fumée du tabac contiennent bien d'autres substances toxiques responsables de pathologies obstétricales et néonatales »*. (40)

Cependant, le Directeur Général de l'ANSM précise qu'aucune évolution du décret relatif aux pictogrammes n'est envisagé et ajoute : « *Il y a des situations dans lesquelles l'apposition d'un pictogramme ne se discute pas. Il y a en revanche des molécules pour lesquelles l'apposition d'un pictogramme peut mettre des patients et des praticiens en difficulté [...] Il est assez probable qu'il va falloir adapter les choses parce qu'on se retrouve dans un certain nombre de cas dans des situations qui sont problématiques.* ». Les pictogrammes relèvent d'une décision réglementaire du Ministère de la Santé, à qui les différents problèmes ont été remontés. Le dossier est « *actuellement en discussion au sein de l'Etat* » a rapporté le Directeur de l'ANSM et « *Les réflexions sont en cours, je ne sais pas à quoi on aboutira* » a-t-il ajouté. (41)

CONCLUSION

Malgré de nombreuses réticences sur le pictogramme « femmes enceintes », il faut espérer que cela permettra de limiter l'utilisation de médicaments dangereux et/ou fœtotoxiques chez la femme enceinte. Il y a encore de nombreuses discussions sur le sujet qui tendent vers une limitation de ces pictogrammes voir une suppression de ceux-ci sur certaines boîtes de médicaments.

Ces nouvelles dispositions relatives à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement des médicaments tératogènes et/ou fœtotoxiques, sont purement françaises. En effet, suite au scandale de la Dépakine, le Ministère chargé des Solidarités et de la Santé a décidé de prendre des mesures. Cependant, ailleurs en Europe, il est presque certain qu'un tel dispositif ne se mettra pas en place.

L'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM) a mis en place un dispositif spécifique pour accélérer l'indemnisation des familles touchées par les effets indésirables de la Dépakine. Un comité d'indemnisation examine déjà les premiers dossiers et recherche les responsabilités des exploitants du médicament, des professionnels de santé et des autorités sanitaires. Le budget affecté à la réparation des victimes, par la Cour des comptes, serait de 70 millions d'euros par an dès 2018. Cette indemnisation plus simple et plus rapide permettra de faciliter la vie des victimes de ce produit. (42) Les questions soulevées par l'affaire de l'acide Valproïque viennent nous rappeler à quel point les médicaments sont à manipuler avec prudence chez la femme enceinte en raison des risques toxiques pour le fœtus. Cette toxicité reste néanmoins difficile à déceler avant la mise sur le marché des médicaments.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rapport de l'ANSM : Analyse des ventes de médicaments en France en 2011 - Oct. 2012.
2. Le CRAT - Médicaments et grossesse - 16 Oct. 2017. [Internet]. [cité 12 avr 2018]. Disponible sur: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=24
3. Définition « embryotoxique » : <https://www.vetofish.com/definition/embryotoxique> [Internet]. VetoFish. 2011 [cité 12 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.vetofish.com/definition/embryotoxique>
4. ANSM - Document Questions/Réponses - Dec. 2017. [Internet]. [cité 12 avr 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d92a4b6ebee7cb0bd054feeb5b350215.pdf
5. ANSM : Evaluation médicaments et grossesse - 2017 : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/(offset)/1) [Internet]. [cité 12 avr 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/(offset)/1)
6. Demailly R, Escolano S, Quantin C, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Prescription drug use during pregnancy in France: a study from the national health insurance permanent sample. Wiley - 15 June 2017. p.1126-1134. file:///C:/Users/sh537846/Downloads/Demailly_et_al-2017-Pharmacoepidemiology_and_Drug_Safety.pdf.
7. Guerin A, Rieutord A, Cuche L, Lupattelli A, Nordeng H. Médicaments et grossesse : une enquête menée auprès de 374 femmes en France. Thérapie - mai 2016.
8. Demailly R, Escolano S, Quantin C, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Etat des lieux de la consommation médicamenteuse en France chez la femme enceinte entre 2011 et 2013 à partir de l'Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB). Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique vol.64 - mars 2016. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0398762016000377>.
9. VIDAL - Synthèse Depakine. [Internet]. [cité 12 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/depakine-4882.htm>
10. Association française de chimie thérapeutique. Traité de chimie thérapeutique : médicaments actifs sur le système nerveux central, vol 7, 2011.
11. Le CRAT - Etat des connaissances sur l'acide valproïque - 16 sept.2016. [Internet]. [cité 12 avr 2018]. Disponible sur: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=52
12. HAS Commission de la Transparence - Valproate de sodium - Avis du 8 juin 2016 [Internet]. [cité 12 avr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14583_DEPAKINE-MICROPAKINE_PIS_RI_Avis2_CT14583.pdf
13. OMS - Anomalies congénitales - Définition - avr. 2015. [Internet]. [cité 12 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/fr/>

14. Raguideau F, Zureik M, Dray-Spira R (ANSM) et Blotière P, Weill A, Coste J (CNAMTS). Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France - avr. 2017. [Internet]. [cité 11 mai 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/dfd02e3cda8a376cd3591bdc77910935.pdf
15. Le CRAT - Acide valproïque et allaitement - 21 dec. 2016. [Internet]. [cité 12 avr 2018]. Disponible sur: http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=933
16. Décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits. 2017-550 avr 14, 2017.
17. Arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits | Legifrance [Internet]. [cité 12 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/5/5/AFSP1713086A/jo>
18. Document interne à GlaxoSmithKline : communication sur le pictogramme femmes enceintes - oct. 2017.
19. Document interne à GlaxoSmithKline : Exemple de Bon A Tirer (BAT).
20. ANSM - Noms des médicaments - Recommandations à l'attention des demandeurs et titulaires d'autorisations de mise sur le marché et d'enregistrements - janv.2018. [Internet]. [cité 12 avr 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d4cab7e61ee72dbff8b6f0aa4e8cd a9f.pdf
21. Ministère des Solidarités et de la Santé - Questions-réponses sur le pictogramme « femmes enceintes ». [Internet]. [cité 12 avr 2018]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/questions-reponses-sur-le-pictogramme-femmes-enceintes/>
22. Des pictogrammes pour votre sécurité - Pharmacovigilance Ile de France - janv. 2016. [Internet]. [cité 12 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/detail/items/255.html>
23. ANSM : Pictogramme sur le conditionnement de certains médicaments - 2017. [Internet]. [cité 12 avr 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Redaction-des-informations-produit/\(offset\)/5#paragraph_26484](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Redaction-des-informations-produit/(offset)/5#paragraph_26484)
24. ANSM - Codes identifiants de présentation dans les AMM - 2017. [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Codes-identifiants-de-presentation-dans-les-AMM/\(offset\)/7](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Codes-identifiants-de-presentation-dans-les-AMM/(offset)/7)
25. Résumé des Caractéristiques du Produit de la spécialité.
26. Document interne à GlaxoSmithKline : mail de l'ANSM en réponse à la proposition d'un libellé différent sous le pictogramme - sept. 2017.
27. Définition aura. Vulgaris Médical. [Internet]. Vulgaris Médical. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/aura-definition>

28. Le CRAT - Sumatriptan rubrique en pratique - 2018. [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: <http://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=sumatriptan>
29. CANH MBT, BERNARD N, BOUQUET S, DORAY B, ELEFANT E, GAUTIER S, et al. ANSM - Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement GT19201604. Séance du 17 nov. 2016. 2016;10.
30. Ministère des Solidarités et de la Santé - DGS (Direction Générale de la Santé) - mars 2018. [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2014 [cité 12 avr 2018]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/organisation/directions/article/dgs-direction-generale-de-la-sante>
31. Document interne à GlaxoSmithKline : Compte-rendu mise en oeuvre du pictogramme « femme enceinte » - sept. 2017.
32. Retours de la part de pharmaciens travaillant à l'officine ou à l'hôpital et de médecins.
33. Les chiffres clés des maladies chroniques. Fondation Roche - 23 nov. 2012. [Internet]. [cité 12 avr 2018]. Disponible sur: http://www.fondationroche.org/home/medias/actu_chiffres_cles_maladies_chroniques.html
34. Le CRAT - Salmétérol/Fluticasone rubrique en pratique - 2018. [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=104
35. Le CRAT - Formotérol/Budésonide rubrique en pratique - 2018. [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=109
36. SPLF - Société de Pneumologie de Langue Française - « Médicaments de l'asthme et pictogramme femme enceinte » - mai 2018.
37. Leem - Circulaire : Pictogramme grossesse - Harmonisation des pictogrammes - 3 mai 2018.
38. Le CRAT - Pictogrammes « Grossesse » sur les conditionnements extérieurs des médicaments - 6 fev. 2018. [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1034
39. Pictogrammes « Grossesse » sur les conditionnements de médicaments : une intention louable, des conséquences incertaines – Académie de Médecine - 6 fev. 2018. [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/pictogrammes-grossesse-sur-les-conditionnements-de-medicaments-une-intention-louable-des-consequences-incertaines/>
40. SFT - Société Francophone de Tabacologie - Communiqué de presse - fevr. 2018.
41. Dépêche APM du lundi 18 juin 2018 - Médicament: des discussions en cours pour adapter les pictogrammes « femmes enceintes » (ANSM).
42. Assemblée Nationale - Compte-rendu de séance p.3761 à 3762 « Indemnisation des victimes de la Dépakine » - oct.2017. [Internet]. [cité 13 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/15/pdf/cri/2017-2018/20180026.pdf>

Annexe 1 : Formulaire d'accord de soins – Traitement des patientes par Valproate

Annexe 2 : Exemple d'une « fiche pictogramme femme enceinte »

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

Version 2 – Juillet 2017

Document à remplir et à signer

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

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

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

Informations sur la patiente

Nom : _____ Prénom : _____

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

A

CONFIRMATION PAR LE MEDECIN SPECIALISTE PRESCRIPTEUR

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

Tout spécialiste :

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

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

Nom du prescripteur : _____ Date : _____

Signature et tampon : _____

B

POUR LA PATIENTE/SOON REPRESENTANT LEGAL :

Veillez 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>

██████████ – comprimé pelliculé – 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg et 2 mg

RCP

4.3. Contre-indications

NA

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

NA

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du ropinirole chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel dans l'espèce humaine étant inconnu, le ropinirole n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la patiente l'emporte sur le risque potentiel encouru par le fœtus.

Allaitement

Il a été démontré que des éléments relatifs au ropinirole ont été transférées dans le lait de la rate allaitante. Le passage du ropinirole et de ses métabolites dans le lait maternel humain n'est pas connu. Un risque lors de l'allaitement d'un enfant ne peut être exclu. Le ropinirole ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent car il peut inhiber la lactation.

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives aux effets du ropinirole sur la fertilité chez l'humain. Des études de fertilité chez la rate ont montré des effets sur l'implantation mais aucun effet n'a été identifié sur la fertilité masculine (voir section 5.3).

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité sur la reproduction

Des études de fertilité chez la rate ont montré des effets sur l'implantation. Cela s'explique par l'effet du ropinirole à diminuer le taux de prolactine.

L'administration de ropinirole chez la rate gravide à des doses toxiques a montré une diminution du poids fœtal à la dose de 60 mg/kg/j (ASC moyenne chez les rats approximativement 2 fois plus élevée que l'ASC la plus élevée à la Dose Maximale Recommandée chez les Humains (DMRH)), une augmentation de la mort fœtale à la dose de 90 mg/kg/j (approximativement 3 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH) et des malformations des doigts à la dose de 150 mg/kg/j (approximativement 5 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH). Il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène chez le rat à la dose de 120 mg/kg/j (approximativement 4 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH) et aucun indice ne laisse supposer un effet durant l'organogénèse chez le lapin lorsque le ropinirole est donné seul à la dose de 20 mg/kg (9,5 fois la Cmax moyenne humaine à la DMRH). Cependant chez le lapin, le ropinirole à la dose de 10 mg/kg (4,8 fois la Cmax moyenne humaine à la DMRH) administré en association à la L-

Dopa par voie orale induit une augmentation de l'incidence et de la sévérité des malformations des doigts que lors de la prise seule de L-Dopa.

NOTICE

Contre-indications

NA

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre XXXX.

- si vous êtes **enceinte** ou pensez l'être,
- si vous **allaitez**,

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

La prise de XXXX n'est pas recommandée pendant la grossesse sauf si votre médecin a évalué que le bénéfice pour vous est supérieur au risque pour votre enfant. XXXX n'est pas recommandé si vous allaitez car il peut affecter votre production de lait.

Prévenez votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez de l'être. Votre médecin vous conseillera également si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter. Votre médecin pourra vous conseiller alors d'arrêter votre traitement.

ANNEXE I : DANGER



**XXX + GROSSESSE =
DANGER**

**Ne pas utiliser chez
[mentionner les personnes
concernées], sauf en
l'absence d'alternative
thérapeutique**

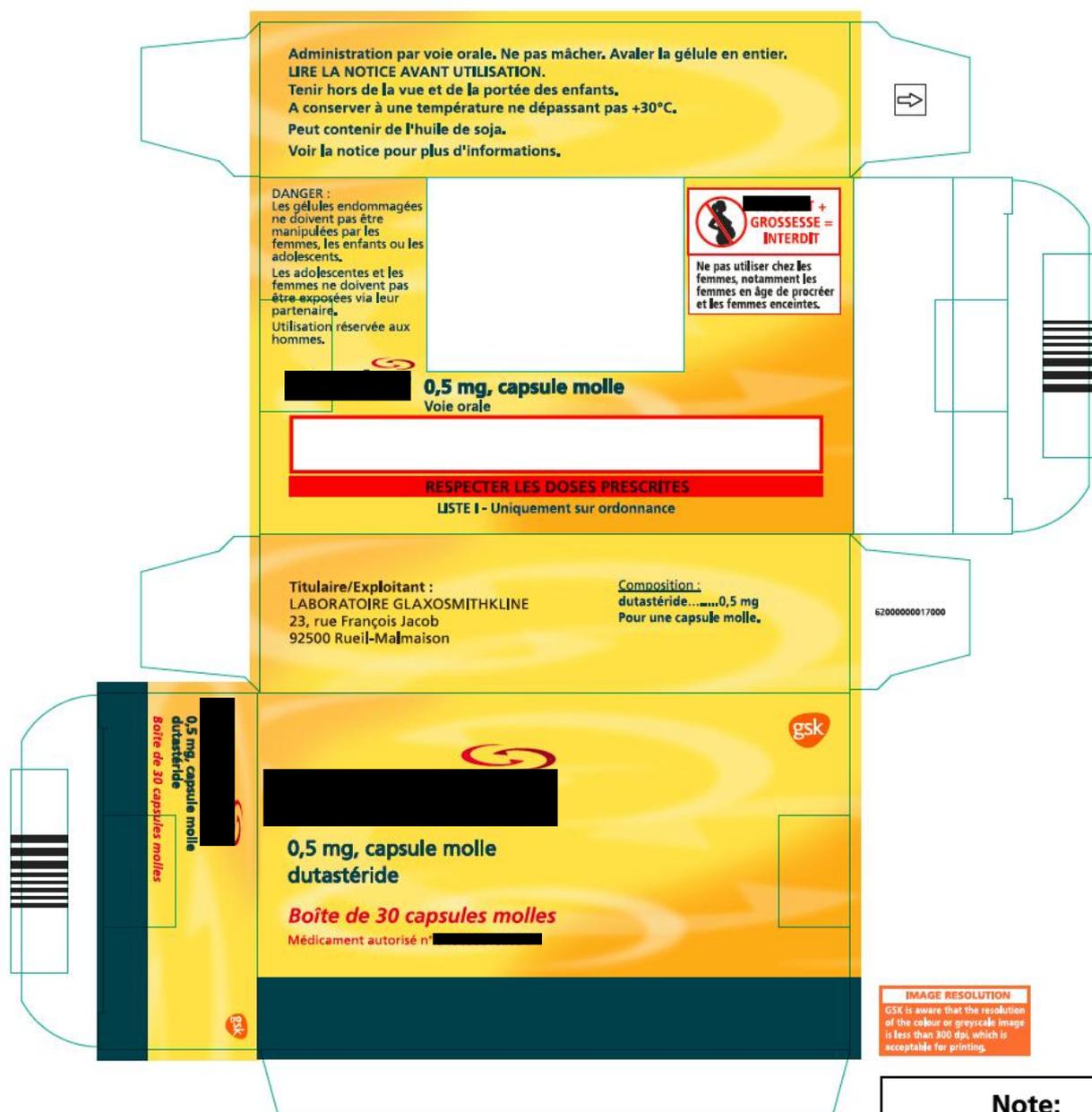
Vu par « *Nom du pharmacien chargé de gamme en Affaires réglementaires* » et « *Nom du pharmacien chargé de gamme en Pharmacovigilance* »
le 07/06/2017

Validé par : « *nom du directeur du service des affaires réglementaires* » et « *nom du directeur du service des affaires réglementaires* »

Date de validation : 12/07/2017

Signatures :

Annexe 3 : Exemple d'un BAT – Etui



Annexe 4 : Exemple d'un BAT – Etiquette

<p style="text-align: right;">gsk</p> <p>750 mg/5 ml Suspension buvable atovaquone Médicament autorisé n° [REDACTED] Flacon de 226 ml avec bouchon de sécurité et cuillère-mesure de 5 ml Voie orale Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Laboratoire GlaxoSmithKline 23, rue François Jacob 92500 Rueil-Malmaison</p>	<p>Composition : atovaquone 150 mg Pour un ml de suspension buvable. Une dose de 5 ml de suspension buvable contient 750 mg d'atovaquone. Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler. Ne pas diluer. Agiter avant utilisation. Ne pas utiliser la suspension buvable au-delà du 21^{ème} jour suivant la première ouverture du flacon. Lire la notice avant utilisation.</p> <p style="background-color: #FF8C00; color: white; text-align: center; padding: 2px;">RESPECTER LES DOSES PRESCRITES</p> <p>Liste I – Uniquement sur ordonnance</p>	<div style="border: 1px dashed black; width: 100px; height: 100px; margin: 0 auto;"></div> <p>lot : EXP :</p>
		A017781

Annexe 5 : Exemple d'un BAT – Blister

<p>[REDACTED]</p> <p>valaciclovir 500 mg comprimé pelliculé GlaxoSmithKline</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>valaciclovir 500 mg comprimé pelliculé GlaxoSmithKline</p>	<p>40000000014245</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>valaciclovir 500 mg comprimé pelliculé GlaxoSmithKline</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>valaciclovir 500 mg comprimé pelliculé GlaxoSmithKline</p>	<p>40000000014245</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>valaciclovir 500 mg comprimé pelliculé GlaxoSmithKline</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>valaciclovir 500 mg comprimé pelliculé GlaxoSmithKline</p>	<p>40000000014245</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>valaciclovir 500 mg comprimé pelliculé GlaxoSmithKline</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>valaciclovir 500 mg comprimé pelliculé GlaxoSmithKline</p>		<p>[REDACTED]</p> <p>valaciclovir 500 mg comprimé pelliculé GlaxoSmithKline</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>valaciclovir 500 mg comprimé pelliculé GlaxoSmithKline</p>		<p>[REDACTED]</p> <p>valaciclovir 500 mg comprimé pelliculé GlaxoSmithKline</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>valaciclovir 500 mg comprimé pelliculé GlaxoSmithKline</p>	
<p>[REDACTED]</p> <p>valaciclovir 500 mg comprimé pelliculé GlaxoSmithKline</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>valaciclovir 500 mg comprimé pelliculé GlaxoSmithKline</p>		<p>[REDACTED]</p> <p>valaciclovir 500 mg comprimé pelliculé GlaxoSmithKline</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>valaciclovir 500 mg comprimé pelliculé GlaxoSmithKline</p>		<p>[REDACTED]</p> <p>valaciclovir 500 mg comprimé pelliculé GlaxoSmithKline</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>valaciclovir 500 mg comprimé pelliculé GlaxoSmithKline</p>	

Annexe 6 : Informations à destination du public publiées par le Leem



VOS BOÎTES DE MÉDICAMENT S'ADAPTENT POUR AMÉLIORER LA VISIBILITÉ DE L'INFORMATION CONTENUE DANS LES NOTICES

Un pictogramme « femmes enceintes » arrive sur les médicaments qui présentent des risques pendant la grossesse.

Ce pictogramme permet de rendre visible, sur la boîte, l'information figurant déjà dans les notices des médicaments qui peuvent présenter un danger ou sont interdits pendant la grossesse.

Sa signalétique est soit une interdiction (panneau rond), soit un danger (panneau triangulaire), selon la notice de chaque médicament. Vous pourrez ainsi voir apparaître les deux pictogrammes suivants :

 <p>XXXXXX + GROSSESSE = INTERDIT</p>	 <p>XXXXXX + GROSSESSE = DANGER</p>
<p>Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées]*</p>	<p>Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées]*, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique</p>

xxxxxx = « nom du médicament » ou « ce médicament ».

*Ce pictogramme vise à mieux informer et protéger :

- ⊙ les femmes enceintes durant toute la période de la grossesse ou durant une période de la grossesse précisée sur la boîte du médicament ;
- ⊙ les adolescentes et les femmes en âge de procréer et sans contraception efficace.

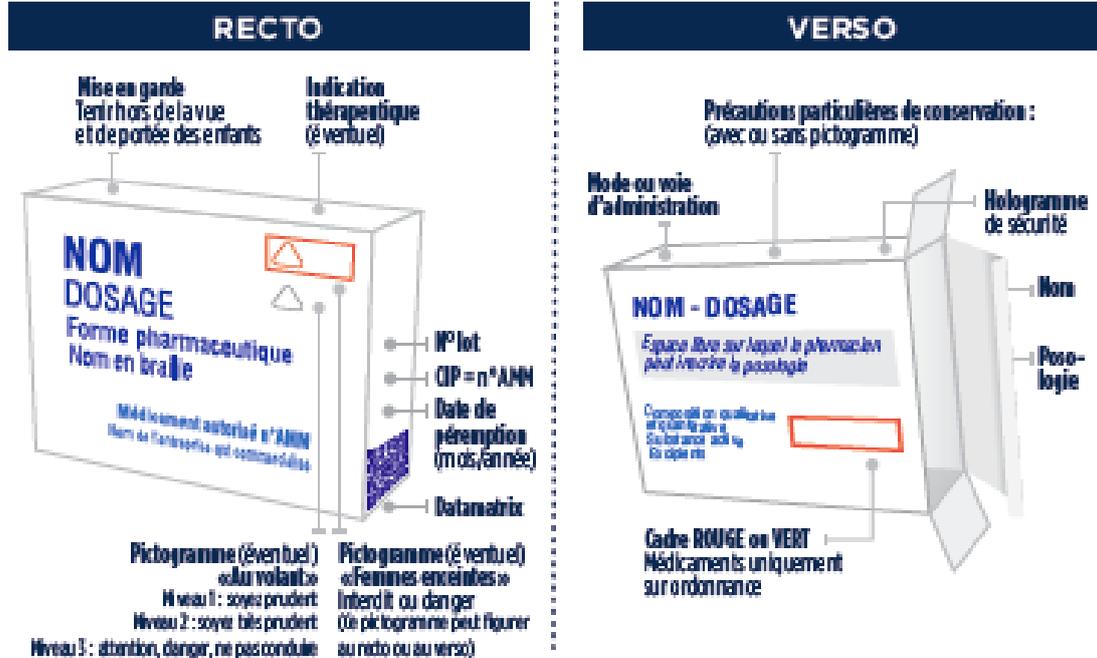
Pour les médicaments concernés, l'un ou l'autre des pictogrammes est apposé sur la boîte.

La mesure est mise en place à partir du 17 octobre 2017.

ATTENTION

Le médicament n'est pas un produit comme les autres. D'une manière générale, l'utilisation de médicament pendant la grossesse nécessite l'avis d'un professionnel de santé. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien. Si un traitement est nécessaire, ils connaissent les risques pour vous et votre enfant à naître. **N'interrompez pas votre traitement sans en parler au préalable avec votre médecin, votre pharmacien ou votre sage-femme.**

QUE TROUVE-T-ON SUR UNE BOÎTE DE MÉDICAMENT ?



Les mentions portées sur la boîte sont toutes reprises dans la notice avec plus de détails, et des informations supplémentaires (effets indésirables...). La notice est insérée dans la boîte du médicament. Il est important de la lire avant de prendre le médicament.

LES PICTOGRAMMES QUI PEUVENT FIGURER SUR UNE BOÎTE DE MÉDICAMENT

LES MÉDICAMENTS ET LES FEMMES ENCEINTES

XXXX + GROSSESSE = INTERDIT

Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées]

XXXX + GROSSESSE = DANGER

Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées], sauf en l'absence d'alternative thérapeutique

LES MÉDICAMENTS AU VOLANT

NIVEAU 1

Soyez prudent
Ne pas conduire sans avoir lu la notice

NIVEAU 2

Soyez très prudent
Ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé

NIVEAU 3

Attention, danger : ne pas conduire
Pour la reprise de la conduite, demandez l'avis d'un médecin

LES MÉDICAMENTS ET LE RISQUE DE PHOTOSENSIBILISATION

Ne pas exposer les zones traitées au soleil, même voilé, ni aux UVA.

HIGNARD, Sophie. - Nouvelle réglementation spécifique à la France : un pictogramme sur les médicaments dangereux chez la femme enceinte.

88 feuilles., 21 illustrations., - Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2018 ; N° .

Résumé français

La France est un pays dans lequel la consommation de médicaments est très importante, notamment chez les femmes enceintes. La Dépakine, un médicament indiqué dans le traitement de l'épilepsie a fait l'objet d'une crise sanitaire récemment. Ce médicament hautement tératogène a été prescrit chez des femmes enceintes à de nombreuses reprises. Le gouvernement a publié un décret en avril 2017 dont l'objet est la mise en place d'un système de pictogrammes « femmes enceintes » à apposer sur le conditionnement des médicaments ou produits tératogènes et/ou foetotoxiques. Les laboratoires pharmaceutiques ont dû mettre en application ce décret pour être prêt au 17 octobre 2017 avec les pictogrammes sur les médicaments concernés. Cependant, ces pictogrammes inquiètent les professionnels de santé et les patients. Il semble donc important de bien communiquer et d'informer les personnes de façon adaptée. De nombreuses critiques sur le décret continuent d'émerger de groupes d'avis scientifiques, de professionnels de santé ou d'associations de patients. D'après le Directeur Général de l'ANSM, des réflexions sont actuellement en cours sur le sujet.

Rubrique de classement :
Industrie pharmaceutique,
Société, Santé

Mots-clés : pictogramme
grossesse, médicament,
réglementation, laboratoire
pharmaceutique, patients

Mots-clés anglais MeSH :
pictogramm, medicines,
reglementation, pharmaceutical
laboratories, patients

Président :

Monsieur Giulio GAMBAROTA

JURY :

Assesseurs :

Madame Michèle DAVID
Madame Marine MOREAU
Monsieur Hervé BRUCHET