

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 22 décembre 2017
Par Mr Clément DELAHOUSSE

**Impact de la nouvelle réglementation des pictogrammes « grossesse »
des produits ou médicaments présentant un effet tératogène ou foetotoxique**

Membres du jury :

Président : SERGHERAERT Eric, Professeur des Universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Asseseurs : LEHMANN Hélène, Maître de Conférences, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

DUBLY Delphine, Pharmacien Enregistrement Européen,
Laboratoires Novartis Pharmaceuticals



Faculté des Science Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

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

☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64

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



Université Lille 2 – Droit et Santé

| | |
|----------------------------------|--|
| Président : | Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE |
| Vice-présidents : | Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE |
| Directeur Général des Services : | Monsieur Pierre-Marie ROBERT |

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

| | |
|---|------------------------------|
| Doyen : | Professeur Damien CUNY |
| Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur : | Professeur Bertrand DECAUDIN |
| Assesseur en charge de la pédagogie | Dr. Annie STANDAERT |
| Assesseur en charge de la recherche | Pr. Patricia MELNYK |
| Assesseur délégué à la scolarité | Dr. Christophe BOCHU |
| Assesseur délégué en charge des relations internationales | Pr. Philippe CHAVATTE |
| Assesseur délégué en charge de la vie étudiante | M. Thomas MORGENROTH |
| Chef des services administratifs : | Monsieur Cyrille PORTA |

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

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

Liste des Professeurs des Universités

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

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

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|--------|---------------|
| Mme | BALDUYCK | Malika | Biochimie |
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie |

| | | | |
|-----|--------|-----------------|---------------------|
| M. | LANNOY | Damien | Pharmacie Galénique |
| Mme | ODOU | Marie Françoise | Bactériologie |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacie Galénique |

Liste des Maîtres de Conférences

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|-------------|--------------|---|
| Mme | ALIOUAT | Cécile Marie | Parasitologie |
| M. | ANTHERIEU | Sébastien | Toxicologie |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie |
| Mme | BANTUBUNGI | Kadiombo | Biologie cellulaire |
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Pharmacie Galénique |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie |
| M | BELARBI | Karim | Pharmacologie |
| M. | BERTHET | Jérôme | Physique |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle |
| M. | BOCHU | Christophe | Physique |
| M. | BORDAGE | Simon | Pharmacognosie |
| M. | BOSC | Damien | Laboratoire de Médicaments et Molécules |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie |
| Mme | CACHERA | Claude | Biochimie |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie |
| Mme | CARON | Sandrine | Biologie cellulaire |
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie |
| Mme | CHARTON | Julie | Laboratoire de Médicaments et Molécules |
| M | CHEVALIER | Dany | Toxicologie |
| M. | COCHELARD | Dominique | Biomathématiques |

| | | | |
|-----|------------------|------------------|---|
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie Analytique |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie |
| Mme | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques |
| Mme | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire |
| Mme | DUTOUT-AGOURIDAS | Laurence | Onco et Neurochimie |
| M. | EL BAKALI | Jamal | Onco et Neurochimie |
| M. | FARCE | Amaury | ICPAL |
| Mme | FLIPO | Marion | Laboratoire de Médicaments et Molécules |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie Analytique |
| M. | FURMAN | Christophe | ICPAL |
| M. | GELEZ | Philippe | Biomathématiques |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Pharmacie Galénique |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | ICPAL |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie |
| M. | HAMONIER | Julien | Biomathématiques |
| Mme | HAMOUDI | Chérifa Mounira | Pharmacotechnie industrielle |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie |
| M. | KAMBIA | Kpakpaga Nicolas | Pharmacologie |
| M. | KARROUT | Youness | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Onco et Neurochimie |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie Analytique |
| Mme | LEHMANN | Hélène | Législation |
| Mme | LELEU-CHAVAIN | Natascha | ICPAL |

| | | | |
|-----|-------------|---------------|---|
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie Analytique |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie |
| M. | MOREAU | Pierre Arthur | Sciences végétales et fongiques |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia | Toxicologie |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie |
| Mme | PLATEL | Anne | Toxicologie |
| M. | POURCET | Benoît | Biochimie |
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques |
| Mme | RAVEZ | Séverine | Onco et Neurochimie |
| Mme | RIVIERE | Céline | Pharmacognosie |
| Mme | ROGER | Nadine | Immunologie |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie |
| Mme | SEBTI | Yasmine | Biochimie |
| Mme | SINGER | Elisabeth | Bactériologie |
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie |
| M. | VILLEMAGNE | Baptiste | Laboratoire de Médicaments et Molécules |
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences végétales et fongiques |
| M. | YOUS | Saïd | Onco et Neurochimie |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques |

Professeurs Agrégés

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|------------|---------|-------------|
| Mme | MAYES | Martine | Anglais |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Législation |

Professeurs Certifiés

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

Professeur Associé - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|---------|--------|----------------------------------|
| M. | DHANANI | Alban | Droit et Economie Pharmaceutique |

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

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

AHU

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|---------|-----------|---------------------|
| Mme | DEKYNDT | Bérengère | Pharmacie Galénique |
| M. | PEREZ | Maxime | Pharmacie Galénique |

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

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

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

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

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

REMERCIEMENTS

Mon travail de thèse achevé, c'est avec plaisir que je souhaite remercier les personnes qui m'ont aidé tout au long de son élaboration.

Premièrement, mes remerciements sont adressés à Monsieur Eric SERGUERAERT, pour avoir accepté de diriger cette thèse et de présider ce jury. Merci de m'avoir accompagné et soutenu dans la préparation de ma thèse.

Je remercie également Madame Hélène LEHMANN, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie également Mademoiselle Delphine DUBLY, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de ses conseils précieux lors de la rédaction de cette thèse.

A mes collègues de l'industrie pharmaceutique, que j'ai eu la chance de connaître lors de mes différents stages et mes premiers postes, vous qui m'avez apporté beaucoup professionnellement mais aussi humainement.

A mes parents et ma famille, pour m'avoir encouragé, soutenu et donné les moyens de réussir dans ma vie personnelle et professionnelle.

A tous mes amis et particulièrement ceux que j'ai pu rencontrer à la faculté de pharmacie de Lille. Un grand merci pour toutes ces années de folie, des bons moments passés ensemble, aux week-ends entre potes ou à l'étranger.

| | |
|--|-----------|
| I. L'ACIDE VALPROÏQUE, UNE SUBSTANCE ACTIVE UTILISEE DEPUIS 1967 | 16 |
| A. Utilisation de l'acide valproïque..... | 16 |
| a. Traitement de l'épilepsie..... | 17 |
| b. Traitement des troubles bipolaires..... | 19 |
| c. Traitement des migraines..... | 21 |
| B. Evolution des connaissances sur l'acide valproïque..... | 22 |
| C. Première alerte concernant l'acide valproïque..... | 23 |
| a. Premières alertes du potentiel effet tératogène dues au valproate de sodium..... | 24 |
| b. Confirmation du risque de malformations dû au valproate de sodium..... | 25 |
| c. Effets neurodéveloppementaux dus au valproate de sodium..... | 26 |
| II. EVALUATION PAR LES AUTORITES..... | 27 |
| A. Actions communautaires Européennes face au risque de malformations et émergence de l'hypothèse de retards de développement..... | 27 |
| B. Premières modifications des Résumés des Caractéristiques du Produit et notices, intégrant les risques identifiés..... | 28 |
| a. Modifications de l'information produit suite aux actions communautaires et nationales..... | 28 |
| b. Modification des Conditions de Prescription et de délivrance..... | 32 |
| c. Impact des mesures de minimisation des risques..... | 33 |
| C. Rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales..... | 36 |
| a. Un système de pharmacovigilance remis en cause..... | 37 |
| b. Le CRAT centre d'information fiable du fait de son indépendance.. | 38 |
| c. Actions communautaires trop tardivement mises en place..... | 39 |
| d. Evolution des prescriptions de valproate de sodium..... | 39 |
| D. Rapport de l'ANSM et de l'Assurance Maladie sur l'exposition in utero à l'acide valproïque et ses dérivés, de juillet 2017..... | 41 |
| a. Méthodologie utilisée..... | 42 |
| b. Résultats obtenus..... | 42 |
| III. PROPOSITION D'HARMONISATION A L'ENSEMBLE DES MEDICAMENTS PRESENTANT UN EFFET TERATOGENE ET/OU FOETOTOXIQUE..... | 45 |
| A. Premier projet de décret daté du 25 novembre 2016..... | 47 |
| a. Article 1 du décret..... | 47 |
| b. Article 2 du décret..... | 48 |
| B. Premier projet d'arrêté daté du 25 novembre 2016..... | 49 |
| a. Pictogramme n°1 - Pictogramme « danger »..... | 50 |
| b. Pictogramme n°2 – Pictogramme « interdit »..... | 50 |
| c. Pictogramme n°3..... | 51 |
| d. Règles d'implémentation des pictogrammes sur les conditionnements extérieurs..... | 52 |
| C. Comité d'interface avec les représentants industriels pharmaceutiques..... | 53 |
| D. Publication du décret au Journal Officiel..... | 56 |
| E. Deuxième projet d'arrêté..... | 58 |
| F. Publication de l'arrêté au Journal Officiel..... | 61 |

| | |
|---|-----------|
| IV. MISE EN APPLICATION DE LA NOUVELLE REGLEMENTATION PAR LES INDUSTRIELS PHARMACEUTIQUES | 62 |
| A. Caractérisation des effets tératogènes et foetotoxiques | 62 |
| B. Principe d'évaluation des risques..... | 63 |
| C. L'application aux industriels pharmaceutiques..... | 65 |
| a. Délai de mise en œuvre des obligations pesant sur les titulaires d'AMM..... | 65 |
| b. Interprétation juridique de l'entrée en vigueur du décret et des obligations pour les titulaires d'AMM..... | 66 |
| c. Liste de substances actives concernées par l'apposition des différents pictogrammes « grossesse »..... | 67 |
| d. Choix du pictogramme « grossesse » pour les médicaments répondant à l'annexe I et II de l'arrêté..... | 68 |
| e. Absence d'harmonisation des RCP entre les médicaments princeps et génériques commercialisant une même substance active | 69 |
| f. Cas des médicaments spécifiques, notamment ceux destinés aux hommes ou aux enfants..... | 72 |
| g. Charte graphique et taille du pictogramme « grossesse »..... | 73 |
| h. Risque de confusion des patientes sur la nécessité de continuer leur traitement | 74 |
| i. Modalités de notification auprès de l'ANSM de l'apposition du pictogramme « grossesse » | 75 |
| V. REFERENCES..... | 80 |
| ANNEXES | 83 |
| Annexe 1 : Projet n°1 du décret relatif à l'apposition d'un pictogramme grossesse - version 25/11/2016 | 84 |
| Annexe 2 : Projet n°1 d'arrêté relatif à l'apposition d'un pictogramme grossesse - version 25/11/2016..... | 86 |
| Annexe 3 : Décret relatif à l'apposition d'un pictogramme grossesse, publié au JO le 16 avril 2017 | 91 |
| Annexe 4 : Projet n°2 d'arrêté relatif à l'apposition d'un pictogramme grossesse | 94 |
| Annexe 4 : Arrêté relatif à l'apposition d'un pictogramme grossesse, publié au JO le 11 mai 2017 | 101 |
| Annexe 6 : Vos boîtes de médicament s'adaptent pour améliorer la visibilité de l'information contenue dans les notices..... | 106 |

TABLE DES ABREVIATIONS

| | |
|----------|--|
| AFIPA | : Association Française de l'Industrie Pharmaceutique |
| APESAC | : Association d'aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anticonvulsivant |
| AMM | : Autorisation de Mise sur le Marché |
| ATU | : Autorisation Temporaire d'Utilisation |
| BAT | : Bon à Tirer |
| BPF | : Bonne Pratique de Fabrication |
| CDC | : Centers for Disease Control and Prevention |
| CNAMTS | : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariées |
| CPD | : Conditions de Prescription et de Délivrance |
| CRAT | : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes |
| CSP | : Code de la Santé Publique |
| DCI | : Dénomination Commune Internationale |
| DCP | : Procédure Décentralisée |
| DCIR | : Données de Consommation Interrégimes |
| DGS | : Direction Générale de la Santé |
| EFEMERIS | : Evaluation chez la Femme Enceinte des Médicaments et de leurs Risques |
| EMA | : European Medicines Agency |
| GEMME | : Association Générique Même Médicament |
| IGAS | : Inspection Générale des Affaires Sociales |
| JO | : Journal Officiel |
| HAS | : Haute Autorité de Santé |
| LEEM | : Les Entreprises du Médicament |
| MCM | : Malformation Congénitale Majeure |
| MRP | : Procédure de Reconnaissance Mutuelle |

| | |
|---------|---|
| NEAD | : Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs |
| OMS | : Organisme Mondial de la Santé |
| SA | : Substance Active |
| PC | : Procédure Centralisée |
| PI | : Product Information |
| PMSI | : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information |
| PN | : Procédure Nationale |
| QI | : Quotient Intellectuel |
| RCP | : Résumés des Caractéristiques du Produit |
| REMERA | : Registre des Malformations en Rhône-Alpes |
| RTU | : Recommandation Temporaire d'Utilisation |
| SNIIRAM | : Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie |
| SUDEP | : Sudden unexpected death in epilepsy |
| TDAH | : Troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité |

Introduction

La grossesse est un état pathologique que les professionnels de santé doivent prendre en compte dans le choix d'un traitement thérapeutique adapté, comprenant des risques dans l'utilisation de certains médicaments pour la mère et l'enfant à naître.

Substance active considérée comme essentielle selon l'Organisation Mondiale de la Santé dans l'indication anticonvulsivant, antiépileptique et normothymique, le valproate de sodium présente des risques de malformations et de retards de développement au cours de la grossesse. Malheureusement, la communication auprès du public de ces risques a été considérée comme insuffisante. Responsable de cas de malformations et de retards de développement chez des enfants de mères prétraitées, les autorités françaises en collaboration avec l'association APESAC, ont imposé l'implémentation de pictogrammes « grossesse » afin de sensibiliser les patients du risque encouru lié à ces produits au cours de la grossesse. Cette mesure sera par la suite étendue sur le conditionnement extérieur de l'ensemble des médicaments présentant un effet tératogène ou foetotoxique, le 17 octobre 2017.

Cette thèse détaillera en premier lieu (partie I) les différents signaux qui ont permis de caractériser les risques liés à l'utilisation du valproate de sodium au cours de la grossesse.

Puis dans un second temps (partie II), les actions entreprises au niveau national et européen afin de communiquer et minimiser ces risques.

Ces actions considérées comme peu efficaces et tardives, permettrons d'expliquer (partie III) la mise en place des différents textes de loi correspondant à la mise en œuvre de ces pictogrammes « grossesse ».

Et enfin, les contraintes liées à l'application de cette mesure pour les laboratoires pharmaceutiques et les patients seront présentées (partie IV) avec les solutions mises en œuvre, en collaboration entre les autorités française et les laboratoires pharmaceutiques.

I. L'acide valproïque, une substance active utilisée depuis 1967

A. Utilisation de l'acide valproïque

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a listé l'acide valproïque, médicament essentiel comme anticonvulsant, antiepileptique et normothymique (OMS 2011). L'acide valproïque et ses sels, principalement le valproate de sodium sont indiqués comme antiépiléptiques, thymorégulateurs et utilisés hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) comme calmants.

Le valproate de sodium, plus connu sous le nom de marque DEPAKINE®, est un médicament commercialisé en France par le laboratoire pharmaceutique Sanofi-Aventis et est commercialisé depuis 1967, comme antiépiléptique. Par la suite, son utilisation a été élargie dans le traitement des troubles bipolaires en 1977. Le rapport bénéfice / risque de cette molécule, comparé aux traitements existants, l'a rapidement positionné comme un traitement de première intention de l'épilepsie.

Ce rapport est particulièrement étudié lors de la phase III des essais cliniques et l'objectif est de savoir si le risque lié aux effets indésirables est acceptable compte tenu de la maladie traitée par rapport au bénéfice apporté par le médicament. Ces résultats ne pouvant être considérés comme exhaustifs, ces réévaluations permettent de prendre en compte l'évolution des connaissances, de l'apparition de nouvelles modalités thérapeutiques et de l'évolution des effets indésirables non détectés au stade des essais cliniques afin de garantir le bénéfice du produit.

Les autres spécialités à base d'acide valproïque et ses dérivés sont commercialisés sous différentes appellations :

- DEPAMIDE® (dénomination commune internationale¹ (DCI) : valpromide) en 1977,
- DEPAKOTE® (DCI : divalproate de sodium) en 1985,
- MICROPAKINE® (DCI : valproate de sodium) en 2005,
- DEPAKINE® (DCI : valproate de sodium) en 1967.
- DEPAKINE CHRONO® (DCI : valproate de sodium) en 1987.

Ces médicaments ont différentes indications :

a. Traitement de l'épilepsie

« L'épilepsie se caractérise par la répétition chronique de crises épileptiques spontanées. La classification des épilepsies est extrêmement complexe, et seul un spécialiste peut appréhender l'ensemble du spectre des épilepsies et poser le diagnostic précis. Les différentes formes d'épilepsies affectent aujourd'hui environ 500 000 patients en France. Débutant préférentiellement soit dans l'enfance, soit chez l'adulte âgé (courbe d'incidence en U, autour de 120 pour 100 000 patients par an dans les deux tranches d'âge), elle constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune. » (Santé Juillet 2007).

Une étude menée par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) du dernier trimestre 2000, a permis de définir la prévalence de la population traitée en France par des médicaments antiépileptiques. Ces données extraites ont permis de définir une prévalence comprise entre 8.2% (hypothèse basse) et 10.8% (hypothèse haute) en 2000, soit environ 340 000 à 450 000 patients traités pour le régime général (D 2005).

Le traitement de l'épilepsie est différencié en fonction des formes que prend la maladie et de son étiologie lorsqu'elle est connue : traitement médicamenteux (20 à

¹ La dénomination commune internationale d'une substance active pharmacologique est un nom non commercial (c'est-à-dire distinct de tout nom de produit commercial) défini par l'OMS, conçu pour être utilisable de façon harmonisée, sans ambiguïté dans un grand nombre de langues.

30% des formes d'épilepsie sont encore aujourd'hui pharmaco-résistantes), chirurgical parfois, sous forme d'électrostimulation du nerf vague ou, plus rarement, de régime cétogène².

Le risque de décès prématuré par rapport au reste de la population est deux à trois fois plus important lors d'épilepsie. De nombreuses études sur la mortalité chez les patients atteints d'épilepsie, réalisées au cours des dernières décennies, ont montré, d'une manière indiscutable, qu'il existe un risque de mortalité supérieur à celui de la population générale, tout particulièrement en cas d'épilepsie sévère.

L'évolution la plus redoutée est l'état de mal épileptique qui se manifeste par des crises très longues (durant plus d'une demi-heure) ou très rapprochées (sans reprise de conscience) pouvant aboutir à des lésions neurologiques et mettant en jeu le pronostic vital.

Une des causes les plus fréquentes de décès brutal non accidentel chez l'adulte jeune est la mort soudaine inattendue dans l'épilepsie (SUDEP : *Sudden unexpected death in epilepsy*). L'origine des SUDEP reste méconnue car survenant en général la nuit en l'absence de témoins.

On estime qu'en France, une femme sur 200 en âge de procréer est atteinte d'épilepsie soit environ 100 000 femmes à l'échelle nationale (Elefant et al, 2007).

« Une analyse de différentes études, incluant plus de 2,8 millions de grossesses de femmes épileptiques, a été publiée en 2015. Elle confirme que l'épilepsie, avec ou sans traitement, est associée à une augmentation, légère mais significative, de plusieurs risques, dont celui de fausses couches, d'hémorragies maternelles et de retards de croissance pour le fœtus. Néanmoins, les auteurs de cette analyse sont rassurants sur la possibilité de mener une grossesse non compliquée en cas d'épilepsie. Ils recommandent de bien informer sur les risques potentiels et de surveiller davantage la grossesse »(Viale 2015).

Aujourd'hui, 90 à 95% des grossesses de femmes épileptiques se déroulent sans aucun problème, néanmoins ce type de grossesse est considéré à risque par le corps médical et nécessite une prise en charge adaptée par les neurologues-épileptologues et les gynécologues-obstétriciens (ou sage-femmes). Une

² Régime alimentaire très pauvre en glucides et riche en graisses.

collaboration entre les différents praticiens impliqués est nécessaire pour garantir au mieux le bon déroulement de la grossesse (Epilepsie-France s.d.).

Une femme épileptique non stable ou sans traitement efficace s'expose à la réapparition de crises préjudiciables pour elle et pour son enfant : les crises de convulsions tonico-cloniques entraînent une baisse momentanée de l'apport d'oxygène au fœtus et la répétition des crises augmente le risque d'accouchement prématuré.

b. Traitement des troubles bipolaires

« Le trouble bipolaire est une pathologie fréquente avec une prévalence estimée dans la population générale de 1%. Il s'agit d'un trouble récurrent de l'humeur alternant des phases d'expansions de l'humeur avec une augmentation de l'énergie et des activités (manie ou hypomanie), et des baisses de l'humeur (dépression), avec des intervalles libres plus ou moins longs. Dénommé par le passé « psychose manioaco-dépressive », le trouble bipolaire recouvre une définition plus large de troubles de l'humeur qui sont parfois accompagnés ou non par des symptômes psychotiques » (Santé, Guide médecin - ALD 23 - Troubles bipolaires Mai 2009).

Des complications avec des évolutions plus sévères comme des troubles, des tentatives de suicide, d'actes illégaux et de désinsertion (familiale, professionnelle et sociale), peuvent être la conséquence d'une prise en charge tardive et non adaptée, pouvant avoir un impact significatif familial, social et/ou professionnel.

Les propriétés thymorégulatrices du valproate de sodium furent mises en évidence par l'équipe des psychiatres français P.A. Lambert et G. Carraz dès 1964, mais la molécule demeura longtemps prescrite hors AMM en psychiatrie, étant indiquée seulement comme antiépileptique. La DEPAMIDE® sera le premier médicament à obtenir une AMM en 1977 dans l'indication suivante : « Traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication au lithium », sachant que la poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au divalproate/valpromide lors de l'épisode aigu.

L'intérêt de ce médicament est justifié par les limites et contre-indications du traitement thymorégulateur de référence, le lithium (inefficace ou mal toléré chez plus d'un tiers des patients souffrant de troubles de l'humeur). Ils bénéficient d'une bonne

tolérance et la Haute Autorité de Santé (HAS) les recommande en cas d'intolérance au lithium, dans le traitement des épisodes sévères maniaques ou mixtes (les préconisations de la HAS ne sont pas totalement alignées avec l'AMM, en ce qui concerne les épisodes mixtes).

En pratique, le divalproate peut aussi être prescrit au long terme, en prophylaxie, au même titre que le lithium avec lequel il peut d'ailleurs être associé.

Une femme enceinte traitée pour un trouble bipolaire est considérée comme ayant une grossesse à risque pour laquelle une prise en charge adaptée par une équipe spécialisée doit être mise en place avec une réévaluation de ces traitements avant de débiter la grossesse. Afin de surveiller le développement du fœtus, des mesures particulières peuvent être mises en place : dosages plus fréquents des concentrations des médicaments dans le sang et supplémentation en acide folique³ (vitamine B9).

L'annonce d'une grossesse ne doit pas nécessairement conduire à l'interruption des traitements thymorégulateurs. Néanmoins, les médecins doivent prendre en compte les risques de malformations des traitements. Les médicaments à base de valproate de sodum ou valpromide sont ceux qui présentent le plus de risques de malformations et de troubles de développement chez les enfants nés de mères traitées par ces produits. Pour les autres substances actives⁴ (SA), le risque de malformations est moins important.

Pour information, le lithium augmente légèrement le risque de malformations cardiaques chez le fœtus, notamment en cas de prise entre le premier et le deuxième mois de grossesse (il est recommandé de suspendre son administration pendant cette période). Les autres traitements (lamotrigine et certains neuroleptiques) peuvent être proposés en concertation avec le psychiatre, en utilisant les doses minimales efficaces.

³ L'acide folique est utilisé au cours de la grossesse en prévention des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural chez les femmes enceintes ou qui souhaite le devenir.

⁴ La substance active est la substance chimique d'un médicament possédant un effet thérapeutique

Depuis juillet 2017, la DEPAMIDE® et la DEPAKOTE® sont contre-indiqués chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace dans l'indication des troubles bipolaires. Cette nouvelle mesure prise par l'ANSM, vise à ne plus exposer d'enfants aux risques d'un traitement au cours de la grossesse chez des patientes présentant un trouble bipolaire.

c. Traitement des migraines

Le valproate de sodium est actuellement prescrit hors AMM pour prévenir les crises de migraines, pour traiter notamment des névralgies et des douleurs cancéreuses.

Le Code de la Santé Publique (CSP) confère à cette pratique une base légale tout en encadrant les contours dans un souci de protection des patients (L.5121*-12-1 du CSP). Le hors-AMM est autorisé si :

- Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse bénéficiant d'une AMM ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU⁵),
- Il existe toutefois une recommandation temporaire d'utilisation (RTU⁶) établie par l'ANSM.

Si aucun de ces critères n'est rempli, le prescripteur doit justifier que :

- Le traitement est reconnu comme efficace et non dangereux par la communauté médicale et la littérature scientifique,
- Son indication est « indispensable » au regard de l'état du patient, de sa demande et des connaissances scientifiques du moment,

Le prescripteur doit informer le patient de l'absence d'AMM pour cette prescription, de l'absence d'alternatives thérapeutiques, des bénéfices attendus et des risques

⁵ Une autorisation temporaire d'utilisation est une procédure française créée en 1986 et permettant à certaines catégories de malades d'utiliser des médicaments n'ayant pas encore obtenu d'AMM.

⁶ Une recommandation temporaire d'utilisation est un dispositif d'encadrement transitoire (maximum trois ans, renouvelable) qui permet, en France, l'utilisation de certains médicaments en dehors de leur AMM.

encourus ou contraintes du médicament, mais aussi des conditions de prise en charge par l'Assurance Maladie (non remboursé).

B. Evolution des connaissances sur l'acide valproïque

L'évaluation des connaissances scientifiques et médicales lors de demande d'AMM garantit la sécurité et l'efficacité d'un médicament avant d'avoir accès au marché. Néanmoins, cette connaissance évolue continuellement et fait l'objet de nombreuses révisions au cours de la vie d'un médicament afin de garantir l'efficacité et surtout la sécurité des patients.

A titre d'illustration, l'analyse de la base de données bibliographiques « Medline⁷ » sur les mots clés « grossesse » et « acide valproïque » référence 934 publications et permet de visualiser l'évolution de ces connaissances au cours du temps. La figure 1, extraite de cette analyse, nous illustre une augmentation significative des publications au début des années 1980, avec un nombre de publications évalué de 30 à 40 par an à partir de 2005, avec un pic à 60 en 2013.

⁷ *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* : base de données bibliographiques regroupant la littérature des sciences biologiques et biomédicales. La Bibliothèque américaine de médecine (NLM) est en charge de la gestion et mise à jour de cette base de données.



Figure 1 : Nombre de publications par année d'après l'analyse de la base de données "Medline"

Cette évolution montre l'importance donnée à l'utilisation du valproate de sodium au cours de la grossesse et la diffusion des connaissances, sachant que l'activité de pharmacovigilance, de veille documentaire et d'analyse de la littérature sont des étapes clés dans la remontée d'informations en lien avec la sécurité du médicament. Ces informations doivent être prises en compte par les titulaires d'AMM quotidiennement afin de garantir qu'aucune donnée nouvelle préclinique ou clinique, n'est susceptible de modifier le rapport entre le bénéfice et le risque des médicaments.

C. Première alerte concernant l'acide valproïque

Initialement sans attribuer la cause à un traitement ou à la maladie, des cas de malformations congénitales ont été constatés chez des enfants nés de femmes épileptiques dans la fin des années 1960 en Angleterre.

a. Premières alertes du potentiel effet tératogène dues au valproate de sodium

S.R. Meadow, pédiatre britannique, a été le premier à décrire en 1968 les premiers cas évoquant le potentiel effet tératogène (malformations de type bec de lièvre, fente palatine, ...) des anticonvulsivants (phénytoïne, barbituriques, phénobarbital, troxidone) chez 6 nourrissons (S.R. 1968).

Puis, dans les années 1970, le risque de malformations fœtales chez les nourrissons de mères traitées par des antiépileptiques a été estimé par des professeurs anglais à environ deux fois supérieur à celui de la population générale (Speidel 1972).

La première précaution à ne pas utiliser des antiépileptiques au cours de la grossesse a été donnée en 1980 dans le *British Medical Journal* pour les antiépileptiques de types « dione ». Néanmoins, aucun signalement de cas de malformations lié au valproate de sodium n'avait été identifié, ne laissant aucun découragement quant à son utilisation à l'époque chez la femme enceinte, même si l'effet tératogène avait été prouvé chez l'animal dans les études pré-cliniques (Br Med J 1980).

Les seules précautions d'utilisation concernant le valproate de sodium dans son utilisation chez la femme enceinte ont été données suite à une étude restropective multicentrique au cours de cette même année. Un taux de fausses couches, d'enfants mort-nés ou atteints de malformations avait été mis en avant avec un taux plus élevé chez les mères traitées que dans le groupe témoin. La recommandation sera que l'association à forte dose d'au moins trois traitements antiépileptiques est susceptible d'augmenter le risque de malformations (Chastel 2016).

Dans le début des années 1980, la description d'un cas de malformation congénitale probablement due à l'utilisation du valproate de sodium au cours de la grossesse (Gomez 1981), a alerté l'équipe du registre des malformations congénitales de la région Rhône-Alpes. Cette alerte a permis de pouvoir identifier une proportion anormale de cas de « spina bifida⁸ », liée à l'utilisation du valproate de sodium chez les nourrissons de mères traitées par des antiépileptiques (E 1982). Suite à ces

⁸ Spina bifida : malformation liée à un défaut de fermeture du tube neural (système nerveux primitif) durant la quatrième semaine de la vie embryonnaire.

différents articles, un registre des grossesses sous valproate a été créé en 1983 par le centre pour le contrôle et la prévention des maladies d'Atlanta⁹.

En effet, « Avec ces nouvelles données, l'acide valproïque et le valproate de sodium doivent être considérés comme tératogènes. Le CDC a estimé que la femme enceinte aux Etats-Unis traitée avec ces médicaments aurait un risque de 1 à 2 % d'avoir un enfant atteint de *spina bifida*. Ce risque est semblable au risque récidive de *spina bifida* lors de grossesses ultérieures. Les femmes exposées dans le premier trimestre devraient consulter leur médecin pour conseil prénatal. Une femme enceinte qui suit un traitement pour l'épilepsie ne devrait pas changer de médicaments sans d'abord consulter son médecin » (CDC 1983/32(33)).

b. Confirmation du risque de malformations dû au valproate de sodium

C'est en 1984 qu'a été assimilée pour la première fois l'utilisation du valproate de sodium au cours de la grossesse à une association de malformations faciales¹⁰ congénitales (DiLiberti 1984).

En 1986, la première analyse statistique réunissant suffisamment de cas à partir d'études de cohorte prospectives, confirme que l'administration du valproate de sodium au cours du premier trimestre de grossesse augmente significativement le risque de malformations *spina bifida* (Lindhout 1986). Cette conclusion a été étayée par une étude en 1999 avec la mise en évidence d'une relation dose-effet dépendante, significative pour le valproate de sodium (Samren 1999).

En 2006, on assimile une fréquence de 20,3% des effets indésirables graves sur le foetus liée à l'utilisation du valproate de sodium au cours de la grossesse (Meador 2006).

⁹ Centers for Disease Control and Prevention – CDC : principale agence gouvernementale américaine en matière de protection de la santé publique et de sécurité publique.

¹⁰ Fetal valproate syndrome : dysmorphie faciale caractéristique, des anomalies congénitales et un retard de développement (surtout au niveau du langage et de la communication).

c. Effets neurodéveloppementaux dus au valproate de sodium

Du fait que :

- les effets neurodéveloppementaux apparaissent à distance de l'accouchement,
- les registres ne suivaient pas les enfants au-delà de leur première année,
- il est difficile d'assimiler ce type d'effet à l'unique responsabilité d'un traitement, à cause des multiples facteurs potentiels,

Un probable lien sur le développement cognitif et comportemental des enfants exposés *in utero* au valproate de sodium a été émis dans des études prospectives. La principale étude, appelée NEAD¹¹, a constaté en 2009 qu'un Quotient Intellectuel (QI) significativement plus faible a été observé à l'âge de 3 ans chez des enfants exposés *in utero* au valproate de sodium et conclut que « l'exposition *in utero* au valproate de sodium, par rapport à d'autres médicaments antiépileptiques couramment utilisés, est associé à un risque accru de troubles de la fonction cognitive à 3 ans. Cette constatation appuie une recommandation pour que le valproate ne soit pas utilisé comme un médicament de première intention chez les femmes en âge de procréer » (Meador 2009).

Cette première allégation qui a découlé sur des recommandations d'utilisation du valproate de sodium et de ses dérivés, a été appuyée par la FDA le 30 juin 2011 à travers un communiqué : « La FDA informe le public que les enfants nés de mères sous valproate de sodium ou produits apparentés (acide valproïque et divalproate de sodium) durant la grossesse ont un risque accru de retards cognitifs comparés aux enfants exposés à d'autres antiépileptiques durant la grossesse. Cette conclusion est fondée sur le résultat d'études épidémiologiques, qui montre que les enfants de mères sous traitement de valproate de sodium ou produits apparentés durant leur grossesse tendent à obtenir des résultats moins élevés aux tests cognitifs (tests de QI ou autres tests) que les enfants nés de mères sous un autre traitement antiépileptique. » (FDA 2011).

En 2013, l'étude NEAD arrivera à conclure de façon certaine que les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque significativement plus élevé de présenter

¹¹ NEAD : *Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs*

des troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH¹²) (Cohen 2013).

Au cours de la même année, un risque significativement accru de développement d'autisme a été associé à l'exposition *in utero* au valproate sodium (Christensen 2013).

II. Evaluation par les autorités

A. Actions communautaires Européennes face au risque de malformations et émergence de l'hypothèse de retards de développement

D'un point de vue réglementaire, le début des années 2000 est marqué par la directive 2001/83/CE, amplifiant le pouvoir de l'European Medicines Agency (EMA) et permettant d'améliorer les actions communautaires notamment dans le cadre du système de surveillance post-commercialisation.

Suite à deux rapports mentionnés ci-dessous et présentés au *Pharmacovigilance Working Party*¹³, une action d'harmonisation des mentions communes dans le Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des produits à base de valproate de sodium et de ses dérivés est initiée en 2004 dans les Etats Membres de l'Union Européenne.

Le premier rapport britannique d'octobre 2002 a mis en avant le manque d'information des patientes sur l'effet tératogène, plus marqué pour le valproate de sodium comparativement aux autres alternatives thérapeutiques. Etant donné que

¹² TDAH : Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité est un trouble neurologique qui apparaît durant l'enfance, lié à des anomalies de développement et de fonctionnement du cerveau.

¹³ Ce groupe de travail de l'EMA conseille pour la coordination et la surveillance de la pharmacovigilance des médicaments.

les notices mentionnaient ce risque au moment de l'élaboration du rapport, il avait été demandé aux prescripteurs britanniques de sensibiliser leurs patientes face au risque qu'elles prenaient en utilisant ce type de traitement.

Le deuxième rapport suédois de septembre 2003 a mis aussi en avant ce risque, préconisant une prescription du valproate de sodium chez les femmes en âge de procréer uniquement après épuisement des alternatives thérapeutiques et la nécessité d'une révision des RCP au sein des Etats Membres.

Concernant le risque de retards de développement, la première action communautaire consistant à évaluer le risque, n'a été réalisée que deux ans après le rapport britannique, en octobre 2004, suite à l'intervention des Pays-Bas. Cette investigation menée par la France en charge du dossier a conclu que :

- L'hypothèse des retards de développement n'est pas validée du fait de signaux faibles,
- La mise en place d'investigations urgentes et plus poussées devaient être initiées afin de mieux définir ce risque potentiel,
- Les retards de développement dans le RCP devaient être plus spécifiquement mentionnés par mesure de précaution.

B. Premières modifications des Résumés des Caractéristiques du Produit et notices, intégrant les risques identifiés

a. Modifications de l'information produit suite aux actions communautaires et nationales

C'est au cours des années 1997 que le RCP des spécialités contenant du valproate mentionne pour la première fois les notions de polyformations et de dysmorphies faciales, suite à des modifications au niveau national. Cependant, cette formulation reste très prudente quant aux risques tératogènes, puisqu'il est mentionné que ni leur « réalité », ni leur « fréquence » n'ont été établies. Ces mentions « réalité » et « d'étude isolée » à propos des cas de spina bifida, ne seront retirées qu'en janvier 2000. Il est important de noter que ces modifications de 2000 n'apporteront pas de renforcement quant à la mise en garde des patients, sans préciser d'avantage le

risque dans la notice. Cette absence d'information dans la notice paraît comme un manquement de proactivité d'information, plus particulièrement auprès des patientes, comme souligné dans le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS).

Concernant les risques du valproate de sodium mis en avant dans l'évaluation européenne de 2004, elles seront traduites dans les RCP et les notices françaises qu'en janvier 2006. C'est la première fois que les informations mises à disposition auprès des professionnels de santé et des patients à travers le RCP et la notice sont en accord avec les données acquises de la science. Ces modifications font suite à l'avis du groupe de travail « Grossesse » de l'AFSSAPS (actuellement nommé l'ANSM) qui proposera les libellés ci-dessous adoptés en 2006. Ce délai de mise en œuvre a été considéré comme trop long par rapport au signal européen (2004), notamment dans le rapport de l'IGAS.

- RCP : L'accent est mis sur la diminution du QI global, tout en signalant « une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire » chez les enfants exposés, ainsi que « quelques cas isolés d'autisme »
- Notice : sans décrire les risques encourus, c'est la première fois que l'utilisation au cours de la grossesse est déconseillée.

En France, la doctrine implicite en matière de notice est de ne pas alarmer les patientes par un message pouvant les amener à arrêter le traitement, notamment dans ce type de pathologie (CHASTEL 2016). Néanmoins, la responsabilité de l'information est reportée sur les prescripteurs qui en tant que professionnels de santé, sont les plus aptes à définir si la patiente devra recevoir ce type de traitement, notamment quand toutes les alternatives thérapeutiques ont été épuisées (notion que le groupe de travail « Grossesse » de l'AFSSAPS avait précisé dans son avis).

C'est en juin 2010 que les RCP et les notices des médicaments à base de valproate de sodium et de ses dérivés, mentionnent pour la première fois le risque de tératogénicité, alors que le Vidal déconseillait l'utilisation de cet antiépileptique au cours de la grossesse depuis 2006 (Cigolotti 2016).

Reflet des rubriques du RCP et de la notice intégrant les modifications de juin 2010 de la DEPAKINE®

Rubrique 4.6 « Grossesse » :

« Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de valproate de sodium est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace.

Dans l'espèce humaine, le valproate de sodium entraîne un risque de malformations 3 à 4 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 3%. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3%), des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des crâniosténoses, des malformations cardiaques, des malformations rénales et urogénitales et des malformations de membres.

Des posologies supérieures à 1000 mg/j et l'association avec d'autres anticonvulsivants sont des facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations.

Les données épidémiologiques actuelles n'ont pas mis en évidence de diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés *in utero* au valproate de sodium. Cependant, une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants. Une augmentation de la fréquence des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) a également été rapportée chez les enfants exposés *in utero* au valproate de sodium. »

Rubrique grossesse de la notice :

« L'utilisation de ce médicament est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. La prise de ce médicament au cours de la grossesse est susceptible d'entraîner des malformations du fœtus, des troubles de la coagulation chez le nouveau-né, des troubles du développement et des troubles autistiques chez l'enfant. Avant d'interrompre votre contraception, prévenez votre médecin de votre désir de grossesse afin qu'il puisse éventuellement adapter votre traitement et programmer une surveillance particulière

de votre grossesse. De même, prévenez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte. Dans tous les cas, vous ne devez pas interrompre votre traitement antiépileptique de vous-même sans l'accord de votre médecin. ».

A titre d'information au niveau européen, les risques de malformations accompagnés d'informations détaillées, notamment les défauts de fermeture du tube neural, avaient été implémentés dans les RCP et les notices :

- Entre octobre 2002 et novembre 2004 pour le Royaume-Uni,
- En mai 2004 pour l'Allemagne,
- En juillet 2003 pour la Belgique,
- En août 2004 pour l'Irlande.

Concernant les retards de développement, il faudra attendre 2003-2004 pour que l'information soit intégrée dans les RCP et les notices du Royaume-Uni, de l'Allemagne, de l'Irlande, excepté pour la Belgique qui intégrera ces modifications en 2006 suite aux publications confirmant ce risque et permettant une harmonisation de l'information au niveau européen.

Quant au risque d'un retard de QI global, ce risque sera mentionné et les mises en gardes seront renforcées dans les RCP et les notices en juin 2013, pour la France.

Depuis juillet 2017, les spécialités à base de valproate de sodium et ses dérivées sont contre-indiquées chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace pour l'indication des troubles bipolaires. Cette modification a été communiquée auprès des professionnels de santé par une lettre d'information élaborée en collaboration entre les laboratoires pharmaceutiques et l'ANSM. Cette procédure s'inscrit dans le programme européen de réduction du risque relatif au valproate.

b. Modification des Conditions de Prescription et de délivrance

En mai 2015, les conditions de prescription et de délivrance (CPD) des spécialités à base de valproate ont été réévaluées par l'ANSM afin de réduire son utilisation et sa prescription :

- aux filles et aux femmes en âge de procréer,
- aux femmes enceintes.

Néanmoins, pour les patientes en âge de procréer ou enceintes pour lesquelles la prescription de ces spécialités sont indispensables :

- Toute prescription initiale :
 - Est réservée aux neurologues, psychiatres ou pédiatres en accord avec l'indication,
 - Requièrè l'approbation d'un accord de soin par les patientes,
 - Doit être renouvelée annuellement afin de réévaluer le traitement.
- Tout renouvellement dans la limite d'un an peut être réalisée par tout médecin,
- Dans le cas où une fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse ou tombe enceinte, elle doit avoir une réévaluation du rapport bénéfice / risque de son traitement.
- Toute délivrance de ces médicaments par un pharmacien doit être accompagnée de la prescription initiale annelle du spécialiste et la présentation de l'accord de soin signé lors de l'initiation du traitement et lors du renouvellement annuelle par le spécialiste.

En accompagnement de cette mesure, un guide d'information à destination des médecins prescripteurs, une brochure d'information à destination des patients et un accord de soin ont été mis à disposition des professionnels de santé (ANSM, Lettre aux professionnels de santé 2015).

Ces nouvelles conditions de prescription mise à jour ont été présentées comme arrivant trop tardivement au vu des résultats et des alertes des différentes publications, comme mentionné dans la proposition de loi du sénateur Cigolotti.

c. Impact des mesures de minimisation des risques

En effet, on considère que plus de 93 000 femmes en âge de procréer en 2014 prenaient de la DEPAKINE® en France. Il est donc difficile de calculer les conséquences cliniques de ces prescriptions, étant donné les manifestations variées et tardives pour certaines des malformations.

Ces nouvelles mesures ont fait l'objet d'une enquête entre 2016 et 2017 auprès des pharmacies d'officine afin d'évaluer l'efficacité des nouvelles conditions de prescription et de délivrance du valproate de sodium et ses dérivés. Une synthèse de cette enquête menée par le laboratoire pharmaceutique Sanofi Aventis a été publiée en octobre 2017 par l'ANSM.

Ce rapport permet d'extraire les résultats présentés dans le tableau 1 et de conclure que :

- Seulement 47 % des délivrances de valproate chez des filles ou femmes en âge de procréer respectaient les CPD entre avril et juillet 2017, contre 31 % entre avril et juin 2016 (présentation d'un formulaire d'accord de soin et d'une ordonnance d'un spécialiste datant de moins de 1 an). Sachant que dans 81 % des cas, l'ordonnance d'un spécialiste était présentée et dans 50 % des cas, le formulaire d'accord de soin était présenté.
- Une amélioration du respect des CPD a été observée entre 2016 et 2017, notamment dans la présentation du formulaire de soin (de 33 % à 50 %) et particulièrement en cas de renouvellement de prescription (de 32 % à 50 %).
- Cependant, cette amélioration est moins marquée dans le respect des CPD quand le prescripteur est un psychiatre (de 36% à 42 %), ou lorsque l'indication concerne les troubles bipolaires (de 30 % à 43 %).

En conclusion et malgré une amélioration entre 2017 et 2016, le taux de respect des CPD reste particulièrement faible, notamment quand le prescripteur est un médecin généraliste (42 %) et lorsque la prescription concerne les petites filles de moins de 13 ans (28 %) (ANSM, Synthèse de l'ANSM 2017). L'ANSM a déclaré que le respect des CPD restait très insuffisant en 2017 et qu'elle restera attentive à l'application des CPD au cours de la prochaine enquête de 2018, en rappelant que la mise en œuvre de ces CPD par les professionnels de santé est une obligation.

| | 2016 | 2017 |
|--|------------|------------|
| Nombre de pharmacies d'officine sollicitées | 1 233 | 1 837 |
| Taux de participation des pharmacies d'officine à l'enquête | 222 (18 %) | 249 (14 %) |
| ➤ Chiffre d'affaires < 1M€ | 38 % | 49 % |
| ➤ Localisées dans la région Nord-Est | 22 % | 26 % |
| ➤ Localisées dans une agglomération de plus de 100 000 habitants | 29% | 19 % |
| Délivrance pour | | |
| ➤ Une femme âgée entre 13 et 49 ans | 93 % | 94 % |
| ➤ Une femme âgée entre 45 et 49 ans | 33 % | 33 % |
| ➤ Un traitement épileptique | 57 % | 53 % |
| ➤ Un traitement des troubles bipolaires | 43 % | 47 % |
| ➤ Initiation de traitement | 5 % | 5 % |
| ➤ Renouvellement de traitement | 95 % | 95 % |
| Prescripteur | | |
| ➤ Médecin généraliste | 45 % | 45 % |
| ➤ Psychiatre | 30% | 30 % |
| ➤ Neurologue | 17 % | 20 % |
| ➤ Pédiatre | 5 % | 4 % |
| Médecin de la prescription initiale par un spécialiste | | |
| ➤ Psychiatre | 44% | 41 % |
| ➤ Neurologue | 31 % | 33 % |
| ➤ Pédiatre | 16 % | 8 % |
| ➤ Initiation du traitement par un médecin généraliste | 5 % | 16 % |
| Respect des CPD lors de la délivrance | | |
| ➤ Au total | 31 % | 47 % |
| ➤ Lors de l'initiation | 45 % | 54 % |

| | | |
|--|------|------|
| ➤ Lors de renouvellement | 30 % | 47 % |
| Présentation de l'ordonnance d'un spécialiste au moment de la délivrance | | |
| ➤ Au total | 75% | 81 % |
| ➤ A l'initiation | 91 % | 82 % |
| ➤ Au renouvellement | 74 % | 81 % |
| Présentation du formulaire d'accord de soin lors de la délivrance | | |
| ➤ Au total | 33 % | 50 % |
| ➤ A l'initiation | 46 % | 54 % |
| ➤ Au renouvellement | 32 % | 50 % |
| Taux de respect des CPD en fonction des prescripteurs | | |
| ➤ Neurologue | 50 % | 67 % |
| ➤ Pédiatre | 13 % | 55 % |
| ➤ Psychiatre | 36 % | 42 % |
| ➤ Médecin généraliste | 22 % | 42 % |
| Taux de respect des CPD selon l'âge des patientes | | |
| ➤ Moins de 13 ans | 13 % | 28 % |
| ➤ 13 à 49 ans | 32 % | 49 % |
| Taux de respect des CPD selon la spécialité prescrite | | |
| ➤ Traitement épileptique | 31 % | 51 % |
| ➤ Traitement des troubles bipolaires | 30 % | 43 % |
| Taux de respect des CPD selon la région | | |
| ➤ Ile de France | 27 % | 39 % |
| ➤ Sud-Ouest | 31 % | 59 % |
| Les pharmaciens ont contacté le médecin en cas de non-respect des CPD | 23 % | 25 % |
| Dispensation du traitement en cas de non-respect des CPS | 98 % | 98 % |

Tableau 1 : résultat de l'enquête par rapport au respect des CPD en 2016 et 2017

C. Rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales

L'objectif du rapport de l'IGAS daté de février 2016, était d'analyser les choix des décisions par rapport au risque tératogène du valproate de sodium et de ses dérivés en fonction de l'évolution des spécialités et de la succession des différents évènements tout en prenant en compte l'évolution des connaissances scientifiques, des données de pharmacovigilance, des décisions intervenues dans d'autres pays et des conditions d'utilisation.

Le rapport de l'IGAS a mis en évidence (Chastel 2016) :

- L'accumulation des signaux apparus dès 2004 (suspicion sérieuse d'imputabilité des retards de développement au valproate de sodium (Adab 2004), la demande en 2003 du laboratoire Sanofi de modifier le RCP propre au valproate de sodium afin d'inclure les retards de développement et le fait que cette information ait été incluse dans de nombreux pays européens en 2003-2004) justifiaient la mise en place de mesures d'information à l'attention des prescripteurs et des patientes.
- La mise en exergue des risques liés à l'utilisation du valproate de sodium au cours de la grossesse n'intervenant qu'en 2010 alors qu'auparavant un simple report à la consultation de son médecin en cas de grossesse était notifié.
- Le retard dans l'actualisation des informations produit (RCP et notice) en fonction des données acquises de la science, particulièrement pour la notification de l'ensemble des malformations dans les années 1990 et du risque de retards de développement non mentionné dans les années 2000.
- Le manque d'harmonisation et le délai tardif pour les mises à jour de ces informations entre les médicaments princeps et les médicaments génériques. Pour rappel, les premières modifications sont intervenues en 2006 pour la France (alors que ces risques sont déjà évoqués dans plusieurs pays européens depuis 2003-2004), tandis que l'harmonisation de ces informations entre les différents princeps et génériques contenant du valproate de sodium est intervenue en juin 2015.

a. Un système de pharmacovigilance remis en cause

Le rapport de l'IGAS met en avant le manque de réactivité des autorités sanitaires et des titulaires d'AMM dû à l'absence d'une prise de position commune en matière de pharmacovigilance, de la mise en place d'un cadre juridique européen contraignant et d'une lenteur administrative des institutions nationales et communautaires. Les alertes ont été prises en compte d'un point de vue national et européen suite à des signaux exogènes, notamment médiatiques, ainsi qu'une prise en compte des données de pharmacovigilance et des publications scientifiques.

Le rapport de l'IGAS met en évidence une certaine inertie des autorités sanitaires nationales, de l'agence européenne et des laboratoires pharmaceutiques en matière d'information des prescripteurs comme des patients. Pour rappel, la mention des retards de développement n'est ainsi apparue dans le RCP français qu'en 2006, alors que le laboratoire l'avait proposée dès 2003 et qu'elle a été retenue par d'autres pays dès 2003-2004. La spécification des risques dans la notice est encore plus tardive et date de 2010. En outre, notices et RCP des médicaments génériques n'ont pas été actualisés jusqu'à l'application des décisions de l'EMA par l'ANSM, le 19 juin 2015.

Le rapport de l'IGAS pointe aussi l'absence de doctrine sur la prise en compte des différents types de signaux de pharmacovigilance. Il existe en effet une période d'incertitude, souvent longue de plusieurs années, entre la formulation d'une hypothèse vraisemblable, la certitude clinique et la preuve scientifique d'un effet indésirable. Malheureusement au cours de cette période d'incertitude, aucune mise en garde n'est implémentée dans l'information produit tant que le risque n'a pas été plus documenté, alors que par mesure de précaution il serait préférable de mentionner ce risque.

Concernant l'organisation de la pharmacovigilance au plan national, le rapport de l'IGAS propose que la Direction Générale de la Santé (DGS) développe une véritable stratégie en matière de pharmaco-épidémiologie incluant les registres de

malformations congénitales et les bases de données disponibles (EFEMERIS¹⁴, SNIIRAM-PMSI¹⁵). La constitution d'une cohorte associant parents et enfants issus de grossesse exposées aux médicaments, pourrait en être un des éléments structurants. Le financement des outils nécessaires à cette stratégie pourrait être assuré par une part de la remise conventionnelle négociée par le CEPS avec les industriels du médicament.

Suite au rapport de l'IGAS, le directeur général de l'ANSM a clairement positionné la pharmacovigilance comme première priorité et a mobilisé les moyens disponibles de l'Agence en conséquence. Son organisation reste à finaliser pour corriger les faiblesses identifiées par le rapport de l'IGAS.

b. Le CRAT centre d'information fiable du fait de son indépendance

Le rapport de l'IGAS met en avant que le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) a été reconnu comme une source d'information fiable et réactive sur cette problématique du fait qu'il n'ait pas soumis à la même contrainte juridique et administrative ; et du fait de son indépendance financière (qui doit être préservée et sécurisée) (Chastel 2016).

En effet, le CRAT est un service d'information sur les risques des médicaments, vaccins et autres produits de santé pendant la grossesse et l'allaitement, disponible au public. Ces informations sont rédigées par des professionnels de santé et son financement est exclusivement public et indépendant des laboratoires pharmaceutiques.

¹⁴ Evaluation chez la Femme Enceinte des Médicaments et de leurs RISques : première base de données française d'évaluation du risque médicamenteux pendant la grossesse disposant des données de prescriptions de médicaments des femmes enceintes et des informations sur l'issue de leur grossesse.

¹⁵ Système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie - Programme de médicalisation des systèmes d'information : Source de données anonymes regroupant les informations issues des remboursements effectués par l'ensemble des régimes d'assurance maladie pour l'ensemble des établissements sanitaires

c. Actions communautaires trop tardivement mises en place

Le rapport de l'IGAS fait aussi un point sur l'impact de la procédure lancée en octobre 2013 et achevée en octobre 2014, qui a conduit à des mesures de minimisation du risque¹⁶. Ces mesures, appliquées en France au printemps 2015, consistent en une actualisation des RCP et notices, et en une information accrue des prescripteurs et des patientes. Pour rappel, les conditions de prescription et de délivrance du médicament ont été plus encadrées (Chastel 2016) :

- primo-prescription restreinte à des médecins spécialistes,
- prescription réservée aux spécialistes et services neurologie,
- prescription réservée aux spécialistes et services pédiatrie,
- délivrance après vérification du recueil de l'accord de soins,
- prescription nécessitant préalablement le recueil de l'accord de soins du patient (informant des risques liés à la grossesse lors de la prise de ces médicaments).

L'efficacité de ces mesures a été considérée limitée du fait des délais restreints d'application, l'insuffisance du nombre de spécialistes dans certains départements et le manque d'information des patientes et des prescripteurs.

d. Evolution des prescriptions de valproate de sodium

Au cours de la période 2006-2017, une extraction de tous les cas d'exposition au valproate de sodium a été réalisée par le registre des malformations en Rhône-Alpes (REMERA¹⁷). Cette analyse a pris en compte les enfants nés, vivants ou non, porteurs d'une malformation et a permis de recenser 33 naissances (22 naissances vivantes et 11 interruptions médicales de grossesse) exposés au valproate de

¹⁶ Les mesures de minimisation du risque dans le cadre d'un Plan de gestion des risques ont pour objectif de mettre en place des actions permettant de surveiller, évaluer et minimiser les risques d'un médicament.

¹⁷ REMERA : créé en 2006 sous forme d'association loi 1901, il a pour mission de répondre aux attentes de santé publique

sodium et ses dérivés (29 mères étaient traitées pour de l'épilepsie et 4 pour des affections psychiatriques). En extrapolant ces résultats à l'ensemble de la population française exposée au valproate de sodium et ses dérivés, il en a été déduit que ces médicaments seraient responsables de 425 à 450 malformations chez des enfants vivants ou mort-nés entre 2006 et 2014 (REMERA 2016).

Nous disposons à ce jour de chiffres sur les évolutions en matière de prescriptions des sels de valproate avec un focus sur la population des femmes de 15 à 49 ans.

« Au sein des personnes traitées par valproate de sodium, l'effectif des personnes de 15-49 ans a baissé tant chez les hommes que chez les femmes. Cependant, cette diminution est beaucoup plus forte chez les femmes en âge de procréer (15-49 ans) avec un effectif diminué de 25% en 8 années (125 000 à 93 000), contre une baisse limitée à 15% chez l'homme (128 000 à 109 000). Ainsi, dans la population traitée par du valproate la part des femmes en âge de procréer est passée de 24,1% en 2006 à 19,4% en 2014 » (CHASTEL 2016).

De plus, il a été constaté que chez les femmes en âge de procréer, la baisse annuelle du nombre d'utilisatrices a concerné en majorité les produits ayant l'AMM pour le traitement de l'épilepsie (57 000 à 38 000) que pour les pathologies psychiatriques (68 000 à 56 000). L'analyse de la pyramide des âges montre que plus de 10 000 femmes de la tranche quinquennale de 30-34 ans ont eu des remboursements d'acide valproïque ou dérivés en 2014. Cette tranche d'âge intègre l'âge moyen des femmes (30,3 ans) lors de l'accouchement tous rangs de naissance confondus. Le sex-ratio (femme/homme) est le plus faible dans la tranche d'âge des 20-34 ans. Sachant qu'aujourd'hui, la majorité des prescriptions de valproate est motivée par des indications psychiatriques.

| Année | femmes de 15-49 ans sous valproate | dont AMM épilepsie | | | dont AMM troubles bipolaires |
|-------|------------------------------------|--------------------|----------|------------|------------------------------|
| | | Total | Princeps | Génériques | |
| 2006* | 124 750 | 57 376 | 50 406 | 27 570 | 68 335 |
| 2007* | 122 382 | 55 077 | 41 727 | 33 317 | 68 335 |
| 2008* | 119 599 | 52 823 | 35 489 | 32 606 | 67 749 |
| 2009* | 111 286 | 48 661 | 33 578 | 26 926 | 63 492 |
| 2010 | 109 199 | 46 547 | 32 911 | 24 872 | 63 518 |
| 2011 | 105 666 | 44 360 | 32 921 | 21 040 | 62 228 |
| 2012 | 101 934 | 42 264 | 32 314 | 19 658 | 60 518 |
| 2013 | 97 221 | 40 094 | 30 563 | 17 188 | 58 011 |
| 2014 | 93 138 | 37 830 | 29 798 | 14 439 | 56 125 |

* Extrapolation tous régimes

Source : *Etude de faisabilité ANSM- AM d'après les données SNIIRAM*

Figure 2 : Evolution du nombre de femmes en âge de procréer ayant eu au moins un remboursement de valproate de sodium (toutes indications confondues et par indication selon l'AMM de la spécialité) - Période 2006 - 2014

D. Rapport de l'ANSM et de l'Assurance Maladie sur l'exposition *in utero* à l'acide valproïque et ses dérivés, de juillet 2017

En collaboration avec le pôle Epidémiologie des Produits de Santé de l'ANSM et le département d'Etudes en Santé Publique de la Caisse nationale de l'assurance maladie, une étude de cohorte à partir des données du SNIIRAM a été réalisée. Ce programme d'études pharmaco-épidémiologiques a été initié en 2015 afin d'évaluer l'exposition des femmes enceintes aux spécialités à base d'acide valproïque en France.

a. Méthodologie utilisée

Cette étude de cohorte de type « exposés/non exposés » a été réalisée à partir des données du Système National Interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), en particulier les données de consommation interrégimes (DCIR) en lien avec les données d'hospitalisations du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

Dans l'objectif d'étudier les risques de l'exposition médicamenteuse *in utero* chez l'enfant, le couplage des données médicamenteuses de la mère traitée au cours de sa grossesse, aux informations concernant son enfant a été nécessaire.

Les critères d'inclusion ont été :

- Grossesses terminées entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 mars 2015. Ces grossesses sont caractérisées par la naissance d'un enfant vivant ou d'un enfant mort-né ou par une interruption médicale de grossesse intervenue à partir de 22 semaines d'aménorrhée.
- Mère affiliée au régime général de l'Assurance Maladie (hors Section Locales Mutualistes), possédant un identifiant unique et ayant eu au moins un remboursement pour une dépense de santé au cours de la deuxième année précédant le début de la grossesse.
- Grossesse ayant donné à une naissance unique.
- Couplage des données mère-enfant devant être disponible.
- L'enregistrement au minimum d'un remboursement pour l'enfant entre le 7^{ème} et le 12^{ème} mois de vie (en excluant les décès dans les 6 premiers mois).

b. Résultats obtenus

Au total, 1 712 412 femmes ont été retenues dans la cohorte étudiée, permettant d'enregistrer 1 897 359 grossesses, pour lesquelles :

- 1 345 grossesses (soit 0,7 pour 1000) ont été exposées au moins à une spécialité d'acide valproïque dans le traitement de l'épilepsie (dont 924 en monothérapie),

- 978 grossesses (soit 0,5 pour 1000) ont été exposées au moins à une spécialité d'acide valproïque indiquée dans le traitement des troubles bipolaires (dont 719 en monothérapie).

Acide valproïque

Selon l'indication des spécialités d'acide valproïque, il a été conclu que :

- Les résultats sont très proches des données disponibles de la littérature dans l'indication de l'épilepsie, avec la mise en évidence :
 - d'un risque de malformation chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque (spina bifida, cardiopathies, fente palatine, d'hypospadias, polydactylie pré-axiale et craniosténose) très augmenté,
 - d'un risque de malformations congénitales majeures (MCM) (anomalies du système nerveux central, cardiovasculaires, oro-faciales, du système digestif, rénales, des organes génitaux externes, de la paroi abdominale et des membres) estimé à 4 fois plus élevé lors d'expositions *in utero* à l'acide valproïque. Ces données ont été comparées aux groupes non exposés, exposés à la lamotrigine à faible dose ou aux femmes ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse,
 - d'une relation dose-effet sur les risques de MCM ;
 - d'un risque de MCM plus élevé lors d'une exposition polymédicamenteuse plutôt qu'en monothérapie.

Au cours de cette étude, un risque non identifié dans la littérature a été rapporté. De nombreux cas de malformations appelées atrésies anorectales¹⁸ ont été notifiés lors de l'exposition *in utero* à l'acide valproïque.

Cependant, ce résultat reste à confirmer car il repose sur seulement 3 cas.

- Concernant l'indication des troubles bipolaires, l'association avec le risque de MCM apparaît moins marquée par rapport à l'indication épileptique et aucune

¹⁸ L'atrésie anorectale est une malformation congénitale qui se caractérise par la fermeture complète ou non de la portion terminale du tube digestif.

relation dose-effet n'a été mise en avant. Néanmoins, même si le risque global de MCM est 2 fois moins prononcé dans l'indication des troubles bipolaires par rapport à l'épilepsie, il doit être surveillé car ces résultats sont probablement dus à :

- des interruptions précoces de traitement,
- des posologies moyennes journalières plus faibles,
- un faible niveau d'observance des femmes enceintes traitées dans l'indication des troubles bipolaires.

En conclusion, on estime que 2 150 à 4 100 enfants nés vivants en France, ont été exposés *in utero* à l'acide valproïque au cours de la période 1967 à 2016 (soit depuis sa commercialisation) et ont été atteints d'au moins une malformation congénitale majeure. Néanmoins, cette fourchette doit être interprétée avec prudence du fait des hypothèses non vérifiables et qu'elle ne prend pas en compte :

- les troubles neurocomportementaux, estimés à 30 à 40% des enfants exposés d'après les données de la littérature,
- les malformations congénitales dites « mineures » (par exemple la dysmorphie faciale ou les troubles oculaires qui touchent souvent les enfants exposés à l'acide valproïque *in utero*).

Autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires

Concernant les autres alternatives thérapeutiques dans les indications de l'épilepsie et des troubles bipolaires, des recherches complémentaires doivent être effectuées car certains résultats sont également proches des données de la littérature :

- la carbamazépine est associée à un risque augmenté de fente palatine,
- le topiramate est associé à un risque de fente labiale et d'hypospadias,
- le phénobarbital et le lithium sont associés à un risque augmenté de cardiopathie.

Conformément aux données de la littérature, les résultats de cette étude de cohorte ne démontrent pas d'augmentation du risque de MCM avec le lévétiracetam et l'oxcarbazépine.

- Le risque augmenté de cardiopathie mis en évidence avec la lamotrigine dans cette étude n'a pas été rapporté auparavant, malgré les nombreuses données disponibles. De même, les risques avec deux médicaments indiqués dans l'épilepsie, la prégabaline (risque augmenté de cardiopathie et de craniosténose) et le clonazépam (risque augmenté de microcéphalie) n'avaient pas été décrits précédemment. Enfin, ces résultats suggèrent pour la première fois l'existence de risques tératogènes pour des médicaments récents pour traiter des troubles bipolaires, notamment un risque augmenté de cardiopathie avec la rispéridone et de pied-bot avec la quétiapine (substance la plus fréquemment prescrite dans le traitement des troubles bipolaires actuellement).

Ainsi, 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 2ème trimestre et 66% au 3ème 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 2ème trimestre et 14% au 3ème trimestre). De plus, les doses moyennes journalières délivrées étaient légèrement plus faibles dans l'indication « troubles bipolaires » que dans l'indication « épilepsie ».

III. Proposition d'harmonisation à l'ensemble des médicaments présentant un effet tératogène et/ou foetotoxique

Au vu de la décision de l'ANSM d'apposer la mention « valproate + grossesse = risque » sur les boîtes de médicaments à base de valproate de sodium et de ses dérivés afin que les patientes soient elles aussi alertées du risque de malformations. Le sénateur Olivier Cigolotti a souhaité à travers sa proposition de loi datée du 25/02/2016 d'appliquer cette mesure à l'ensemble des médicaments tératogènes ou foetotoxiques, considérés comme dangereux au cours de la grossesse.

Initialement c'est l'association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anticonvulsivant (Apesac) qui ont réclamé l'apposition de tels pictogrammes sur les

médicaments contenant du valproate, mesure qui avait été prise en compte dans le rapport de l'IGAS, afin d'améliorer la communication des risques de ces traitements.

En effet, les informations de mise en garde et de contre-indication présentent dans la notice ne sont généralement pas toujours lues. Notamment pour les mises en garde avérées ou potentielles des médicaments présentant un risque au cours de la grossesse. Cette conclusion a été mise en avant dans le rapport de l'IGAS concernant l'utilisation du valproate de sodium et de ses dérivés au cours de la grossesse.

L'objectif de cette proposition de loi, est d'apporter une mesure complémentaire, ne devant pas remplacer :

- l'information présente dans la notice (considérée comme plus précise et plus détaillée (Cigolotti 2016)),
- le rôle des professionnels de santé dans le choix d'un traitement médicamenteux adapté aux patientes,
- leurs rôles d'information.

Afin de pouvoir élaborer les textes de loi, les laboratoires pharmaceutiques, par l'intermédiaire de leurs représentants (LEEM¹⁹, GEMME²⁰ et AFIPA²¹), ont été sollicités par la DGS pour donner leurs avis sur les projets de décret et d'arrêté relatifs à l'apposition d'un pictogramme « grossesse » sur le conditionnement extérieur des médicaments présentant un effet tératogène ou foetotoxique.

¹⁹ LEEM : Les Entreprises du Médicament est une organisation professionnelle nationale française, visant à représenter l'industrie pharmaceutique dans son ensemble.

²⁰ GEMME : Association GENériques Même MEDicament est une organisation professionnelle nationale française, visant à représenter les laboratoires pharmaceutiques de génériques opérant en France.

²¹ AFIPA : Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication Responsable est une organisation professionnelle nationale, visant à représenter les intérêts des entreprises ayant une activité OTC (« Other The Counter » - produits dits d'auto-médication) en France.

A. Premier projet de décret daté du 25 novembre 2016

La première version du projet de décret (Annexe 1) datée du 25 novembre 2016, apporte les informations suivantes dans l'application de la loi :

a. Article 1 du décret

L'article R5121-139 du CSP est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Lorsque le médicament ou produit présente un effet tératogène ou foetotoxique mentionné dans son Autorisation de Mise sur le Marché, son conditionnement extérieur comporte un pictogramme dont le modèle est déterminé par arrêté du Ministre chargé de la santé, après avis du Directeur général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. ».

Ce paragraphe précise que :

- Les médicaments qui seront concernés sont ceux mentionnant dans leur AMM un effet tératogène ou foetotoxique, c'est-à-dire dans leurs RCP. Selon la feuille de style en vigueur (ANSM s.d.), les rubriques qui pourraient mentionner cette information sont :
 - Rubrique 4.3. « Contre-indications ».
 - Rubrique 4.4. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».
 - Rubrique 4.6. « Fertilité, grossesse et allaitement ».
 - Rubrique 5.3. « Données de sécurité préclinique ».
- Le pictogramme « grossesse » est défini par arrêté après avis de l'agence nationale et devra être implémenté sur le conditionnement extérieur²² des médicaments concernés par ce présent décret.

²² Le conditionnement secondaire, ou extérieur, est l'emballage dans lequel est placé le médicament. L'étiquetage du conditionnement secondaire mentionne notamment le nom du médicament, le dosage, la composition qualitative et quantitative en substances actives par unité de prise, la forme pharmaceutique, les mises en garde

b. Article 2 du décret

« I. Les dispositions de l'article 1er sont applicables aux médicaments ou produits mis sur le marché mentionnés à l'article L.5121-8 du Code de la Santé Publique, et prennent effet 3 mois après la publication de l'arrêté précisant le présent décret. »

Ce paragraphe précise que les médicaments concernés par ce présent décret sont ceux enregistrés selon l'article L.5121-8 du CSP et qu'ils devront mettre en place ces pictogrammes « grossesse » dans les 3 mois à partir de la publication au Journal Officiel (JO) de l'arrêté

L.5121-8 du CSP : « Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament [...] doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit, d'une Autorisation de Mise sur le Marché délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. [...] »

L'article L.5121-8 du CSP précise que les médicaments concernés par ce présent décret seront les produits disposant d'une AMM²³ délivrée par l'ANSM. Sont donc exclus de cette nouvelle réglementation les médicaments enregistrés en procédure centralisée²⁴.

spéciales, le numéro de lot de fabrication, la date de péremption, le nom et l'adresse du titulaire de l'AMM.

²³ L'autorisation de mise sur le marché est l'accord délivré à un titulaire (ou laboratoire pharmaceutique) des droits d'exploitation d'un médicament pour qu'il puisse le commercialiser. Cette autorisation est délivrée par l'ANSM pour les procédures nationales (PN), de reconnaissance mutuelle (MRP), décentralisées (DCP) et par EMA pour les procédures centralisées (PC).

²⁴ La procédure centralisée permet d'obtenir une AMM valable dans tous les Etats Membres de l'Union Européenne à partir d'une évaluation unique faite au sein de l'EMA. Cette procédure est obligatoire pour les produits issus des biotechnologies, elle est optionnelle pour les produits innovants.

« II. - Dans les cas mentionnés au I du présent article, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché transmet pour information au directeur général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé un exemplaire du conditionnement extérieur comportant le pictogramme. »

Ce paragraphe précise que le titulaire d'AMM devra transmettre à titre d'information au Directeur Général de l'ANSM un exemplaire de son conditionnement extérieur comportant le pictogramme « grossesse ».

« Les dispositions de l'article R. 5121-41 du code susvisé ne s'appliquent pas aux cas prévus par le présent article. Toutefois, en cas de non-respect des dispositions du présent article, les mesures de suspension prévues à l'article R. 5121-47 du même code sont applicables. »

Les informations devant figurer sur les conditionnements extérieurs sont récapitulées dans l'annexe III.A des PI, elles peuvent faire l'objet de modifications et dans ce cas doivent être soumises à l'ANSM sous forme de projet comme défini dans l'article R. 5121-41 du CSP.

Dans le cas des pictogrammes « grossesse » et du fait de la non applicabilité de cet article, la modification du conditionnement extérieur ne nécessite aucune soumission et approbation avant la mise en œuvre. Seul sera demandé une notification pour information des conditionnements modifiés comme mentionné ci-dessus.

En cas de non-respect des dispositions du présent décret, le Directeur Général de l'ANSM sera en mesure, comme défini dans l'article R. 5121-47 du CSP, et par décision motivée, de suspendre l'AMM du médicament concerné (pour une période ne pouvant excéder un an) ou retirer l'AMM.

B. Premier projet d'arrêté daté du 25 novembre 2016

La première version du projet d'arrêté (Annexe 2) datée du 25 novembre 2016, apporte les informations suivantes concernant les détails d'exécution de cette nouvelle réglementation.

Trois niveaux de pictogrammes « grossesse » sont définis en fonction du niveau de danger présenté par l'effet tératogène ou foetotoxique, ou si la SA du médicament

disposant d'une AMM concerné par cette nouvelle réglementation est à base de valproate de sodium ou l'un de ses dérivés.

a. Pictogramme n°1 - Pictogramme « danger »

Les détails d'exécution de ce niveau de pictogramme « grossesse » sont définis par l'article premier de ce présent arrêté.

« Le pictogramme prévu au dernier alinéa de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique, est apposé sur le conditionnement extérieur des médicaments ou produits présentant un effet tératogène ou foetotoxique mentionné dans l'autorisation de mise sur le marché et qui nécessitent que les patients en soient informés. Ce pictogramme est mentionné en annexe I. »

Seront concernés par le pictogramme « grossesse » défini dans l'annexe I de ce présent arrêté, les médicaments mentionnant un effet tératogène ou foetotoxique dans leur RCP sans contre-indication lors de leur utilisation au cours de la grossesse, à la différence du pictogramme « grossesse » n°2 (pictogramme « interdit ») défini dans ce présent arrêté.

A la lecture du texte accompagnant le pictogramme « grossesse » défini en annexe I de ce présent arrêté « Ne pas utiliser chez les adolescentes ou femmes en âge de procréer et sans contraception efficace, ou enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique », nous comprenons qu'en dehors du but d'alerter les patientes d'un potentiel risque d'effets tératogènes ou foetotoxiques, les autorités ont souhaité mettre en avant que ces médicaments doivent être utilisés qu'en cas d'absence d'alternative thérapeutique ou en dernier recours.

b. Pictogramme n°2 – Pictogramme « interdit »

Les détails d'exécution de ce niveau de pictogramme « grossesse » sont définis par le deuxième article de ce présent arrêté.

« Le pictogramme prévu au dernier alinéa de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique, est apposé sur le conditionnement extérieur des médicaments ou produits présentant un effet tératogène ou foetotoxique mentionné dans l'autorisation

de mise sur le marché et qui sont contre-indiqués en cas de grossesse. Ce pictogramme est mentionné en annexe II. »

Seront concernés par le pictogramme « grossesse » défini dans l'annexe II de ce présent arrêté, les médicaments mentionnant un effet tératogène ou foetotoxique dans leur RCP et lorsqu'ils sont contre-indiqués lors de leur utilisation au cours de la grossesse, comme mentionné dans la rubrique 4.3 « Contre-indications » de leur RCP.

c. Pictogramme n°3

Les détails d'exécution de ce niveau de pictogramme « grossesse » sont définis par le troisième article de ce présent arrêté.

« Le pictogramme prévu au dernier alinéa de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique, est apposé sur le conditionnement extérieur des spécialités à base de valproate de sodium et dérivés. Ce pictogramme est mentionné en annexe III. »

Seront concernés par le pictogramme « grossesse » défini dans l'annexe III de ce présent arrêté, les médicaments à base de valproate de sodium et ses dérivés, listés ci-dessous (comprenant aussi les génériques de ces princeps) :

- DEPAKINE® formes orales et forme injectable (valproate de sodium),
- DEPAKINE CHRONO® (valproate de sodium),
- DEPAKOTE® (divalproate de sodium),
- DEPAMIDE® (valpromide),
- MICROPAKINE® (valproate de sodium).

A la lecture du texte accompagnant le pictogramme « grossesse » défini en annexe III de ce présent arrêté « Ne pas utiliser chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf en cas d'échec des autres traitements », nous comprenons qu'en dehors du but d'alerter les patientes d'un potentiel risque d'effets tératogènes ou foetotoxiques, les autorités ont souhaité mettre en avant que ces médicaments doivent être utilisés qu'en dernier recours après échec des autres traitements disponibles.

d. Règles d'implémentation des pictogrammes sur les conditionnements extérieurs

Conformément à ce projet, des règles d'implémentation sont applicables aux pictogrammes « grossesse » et les textes les accompagnants, comme dans le tableau 2 :

| Pictogramme « grossesse » | Règles d'implémentation |
|---|--|
| <div data-bbox="217 562 699 680" style="border: 2px solid red; padding: 5px; margin-bottom: 10px;">  </div> <div data-bbox="229 712 686 936" style="border: 2px solid red; padding: 5px;"> <p>Ne pas utiliser chez les adolescentes ou femmes en âge de procréer et sans contraception efficace, ou enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique</p> </div> | <p>Le triangle équilatéral rouge doit faire au moins un centimètre de côté.</p> <p>Le libellé « NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE = DANGER » doit être situé à droite ou en dessous du triangle.</p> <p>Les informations du pictogramme doivent apparaître lisiblement et être adaptées à la taille du conditionnement extérieur du médicament.</p> <p><i>Conformément à l'article 1 du projet d'arrêté daté du 25 novembre 2016.</i></p> |
| <div data-bbox="225 1196 691 1314" style="border: 2px solid red; padding: 5px; margin-bottom: 10px;">  </div> <div data-bbox="237 1346 678 1563" style="border: 2px solid red; padding: 5px;"> <p>Ne pas utiliser chez les adolescentes ou femmes en âge de procréer et sans contraception efficace, ou enceintes</p> </div> | <p>Le cercle rouge doit faire au moins un centimètre de diamètre.</p> <p>Le libellé « NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE = INTERDIT » doit être situé à droite ou en dessous du cercle.</p> <p>Les informations du pictogramme doivent apparaître lisiblement et être adaptées à la taille du conditionnement extérieur du médicament.</p> <p><i>Conformément à l'article 2 du projet d'arrêté daté du 25 novembre 2016.</i></p> |

| Pictogramme « grossesse » | Règles d'implémentation |
|--|---|
| <div data-bbox="225 248 687 405" style="border: 2px solid red; padding: 5px;">  </div> <div data-bbox="225 405 687 680" style="border: 1px solid red; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Ne pas utiliser chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf en cas d'échec des autres traitements</p> </div> | <p>Le triangle équilatéral rouge doit faire au moins un centimètre de côté.</p> <p>Le libellé « NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE = DANGER » doit être situé à droite ou en dessous du triangle.</p> <p>Le pictogramme et le message figurant en dessous doivent être placés sur une face dédiée du conditionnement extérieur, sans aucune autre mention d'étiquetage.</p> <p>Les informations du pictogramme doivent apparaître lisiblement et être adaptées à la taille du conditionnement extérieur du médicament.</p> <p><i>Conformément à l'article 3 du projet d'arrêté daté du 25 novembre 2016.</i></p> |

Tableau 2 : Règles d'implémentation des pictogrammes selon le projet d'arrêté daté du 25 novembre 2016

C. Comité d'interface avec les représentants industriels pharmaceutiques

Le 8 décembre 2016, un comité d'interface avec les représentants industriels a été tenu afin d'aborder les questions relatives à la mise en œuvre portant sur la création d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur des médicaments présentant un effet tératogène ou foetotoxique et sur le projet d'arrêté pris en son application.

Au cours de cette réunion, les représentants ont souhaité rappeler que les laboratoires pharmaceutiques soutenaient toutes les mesures visant à une meilleure information du patient afin d'améliorer leur sécurité. Cependant, les projets datés du 25 novembre 2016 (présentés ci-dessus) entraînent certaines questions et problématiques dans leurs applications.

Par l'intermédiaire d'un courrier envoyé à l'attention du Directeur Général de l'ANSM (Monsieur Dominique Martin) et du Directeur Général de la Santé (Monsieur Benoît Vallet), les représentants des laboratoires pharmaceutiques (AFIPA, GEMME et le LEEM) ont souhaité solliciter les autorités sur certains points.

Etant donné que le projet d'arrêté précise dans son article 4 que le Directeur Général de l'ANSM et le Directeur de la DGS seraient en charge de l'exécution des futures dispositions, ils ont souhaité avoir plus de précisions concernant l'application et les problématiques soulevées par les projets de la nouvelle réglementation :

- Etant donné que les annexes III.A (annexe regroupant les informations devant être mentionnées sur les conditionnements des produits et médicaments) des AMM de spécialité doivent faire l'objet d'une actualisation lors de la modification d'information présente sur les conditionnements, les représentants ont souhaité savoir :
 - si une modification des PI serait nécessaire,
 - si une méthodologie envisagée par l'ANSM pour identifier les médicaments concernés par ces nouvelles dispositions serait proposée,
 - si un calendrier de notification de ces mises à jour des AMM allait être envisagé.
- Conformément aux textes disponibles, l'apposition d'un pictogramme « grossesse » n'est pas applicable aux médicaments dont l'AMM est enregistrée selon la PC. Ainsi, l'étiquetage d'un médicament enregistré selon cette procédure ne sera pas harmonisé avec celui d'un médicament comportant le(s) même(s) substance(s) active(s) et enregistré en PN, MRP ou DCP (procédures assujetties à ce présent décret), constituant une source de confusion potentielle pour les patientes.
- Dans l'objectif de garantir une information homogène et cohérente pour les patients et atteindre l'objectif de santé publique attendu, il a été primordial pour les représentants des laboratoires pharmaceutiques que les médicaments concernés par la mesure soient parfaitement identifiés en fonction de leur(s) substance(s) active(s) et non de leur RCP, qui peuvent varier en fonction de l'actualisation de ces derniers. Il a été suggéré que l'ANSM puisse élaborer une liste des SA concernées par l'apposition des

différents pictogrammes « grossesse » comme cela est actuellement fait pour les pictogrammes identifiant les médicaments pouvant avoir un retentissement sur les capacités de conduite (voir encadré ci-dessous par rapport à la réglementation applicable aux pictogrammes conduite).

Réglementation des pictogrammes identifiant les médicaments pouvant avoir un retentissement sur les capacités de conduite.

« Dans un objectif de sécurité public afin de diminuer les accidents de la route dus à la prise de médicaments, le Directeur général de la santé avait chargé l'AFSSAPS²⁵ (actuellement ANSM) en 2003, d'élaborer une classification en trois niveaux de risque des médicaments susceptibles d'altérer les capacités de conduite.

Pour ce faire l'agence s'appuie sur un groupe d'expert, comprenant des spécialistes de différents domaines de la pharmacologie (pharmacocinétique, toxicologie, pharmacovigilance) et des disciplines cliniques directement concernées par l'accidentologie (neurologie, ophtalmologie, cardiologie, expertise judiciaire...), afin de définir les médicaments concernés. Ces derniers sont listés et mise à jour par arrêté définissant les médicaments présentant un risque potentiel lors de la conduite de véhicule (voiture, poids lourd, deux-roues) ou lors de l'exécution de tâches nécessitant une attention soutenue, de la précision ou le respect de consignes de sécurité (utilisation de machines, de scies électriques, tronçonneuses...).

Actuellement tout titulaire d'AMM doit se conforter à la liste suscitée afin de vérifier lors d'une commercialisation que sa SA n'est pas mentionnée dans cette liste ou ne fait pas l'objet de mise à jour par arrêté. L'ANSM est donc responsable de définir les médicaments concernés et les laboratoires pharmaceutiques d'appliquer cette décision. Néanmoins, l'ANSM renvoi la responsabilité sur les laboratoires pharmaceutiques pour les spécialités non évaluées (exemple : nouvelle substance active) en leur mettant à disposition un pictogramme provisoire en attendant que la SA face l'objet d'une évaluation par le groupe de travail » (Afssaps 2009).

²⁵ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

- Le délai de mise en œuvre de 3 mois ne tenant pas compte des contraintes industrielles des entreprises, les représentants des laboratoires pharmaceutiques ont souhaité alerter sur le risque potentiel d'un approvisionnement « difficile » des médicaments que ce délai trop court pourrait engendrer. En effet, la mise en œuvre de cette nouvelle réglementation pour les laboratoires pharmaceutiques passe par l'élaboration de nouvelles maquettes avec production dans les sites de fabrication et la libération des lots.

D. Publication du décret au Journal Officiel

Le décret relatif à l'apposition d'un pictogramme « grossesse » sur le conditionnement extérieur des médicaments présentant un effet tératogène ou foetotoxique a été publié au JO du 16 avril 2017 (Annexe III).

Conformément au projet de décret daté du 25 novembre 2016, le décret définitif confirme que :

- Un pictogramme devra être apposé sur le conditionnement extérieur des médicaments mentionnant un effet tératogène ou foetotoxique dans leur RCP.
- Les modèles de pictogramme « grossesse » seront déterminés dans l'arrêté relatif à ce présent décret après avis du directeur général de l'ANSM.
- Le titulaire d'une AMM d'un médicament concerné devra transmettre pour information au directeur général de l'ANSM un exemplaire du conditionnement extérieur comportant le pictogramme « grossesse ».
- En cas de non-respect de ces dispositions et de l'implémentation du pictogramme « grossesse », les AMM des médicaments pourront être suspendues ou retirées comme défini dans l'article R.5121-47 du CSP, comme présenté dans la section III.A ci-dessus.

Néanmoins certaines dispositions ont été modifiées par rapport au projet de décret daté du 25 novembre 2016 :

- La mise en œuvre des dispositions relatives à ce présent décret doit être initiée dans un délai de 6 mois conformément à la demande des représentants des laboratoires pharmaceutiques afin d'étendre le délai initialement prévu de 3 mois. Cependant, ces dispositions devront être mises en œuvre à partir de la publication du décret et non de l'arrêté comme défini dans le projet de décret daté du 25 novembre 2016. Pour rappel, les modalités d'application de cette réglementation seront définies dans l'arrêté avec notamment les différents niveaux de pictogrammes « grossesse » et leurs modalités d'application.
- Concernant les médicaments ne disposant pas « encore » d'une AMM à la date d'entrée en vigueur de ce décret et ceux disposant d'une AMM à base de valproate de sodium et de ses dérivés, la mise en œuvre du pictogramme « grossesse » devra être réalisée dans le mois à compter de la publication de ce décret.
- Les spécialités enregistrées par PC seront impactées par cette nouvelle réglementation étant donné que ces dispositions ne sont plus applicables uniquement aux médicaments mentionnés à l'article L.5121-8 du CSP. Conformément à la réglementation définissant les modalités de mise en œuvre des spécificités nationales sur les conditionnements extérieurs pour les spécialités enregistrées en PC, les pictogrammes « grossesse » devront être insérés dans la « blue-box ²⁶».

La guideline intitulée « *Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorized by the Union* » (AMM en PC) et les « *Blue box requirements* » (AMM en MRP ou DCP) devront faire l'objet d'actualisation afin d'intégrer cette nouvelle spécificité nationale.

A partir de cette publication, les étapes suivantes sont dépendantes de la publication de l'arrêté au JO précisant le présent décret. Elle permettra de définir les modalités

²⁶ La « blue box » dénomme un cadre au contour bleu figurant sur les conditionnements extérieurs des spécialités pourvues d'une AMM en PC. Dans ce cadre, se trouvent les mentions spécifiques à la réglementation nationale du pays dans lequel la spécialité est commercialisée (liste I, II, stupéfiant, les pictogrammes, etc.).

de mise en œuvre de ces dispositions, nécessaires pour que cette nouvelle réglementation soit mise en place par les titulaires d'AMM.

E. Deuxième projet d'arrêté

Après la publication du décret relatif à cette nouvelle réglementation, un nouveau projet d'arrêté a été communiqué aux représentants des industriels concernant les détails de son exécution (Annexe IV).

Conformément au projet d'arrêté daté du 25 novembre 2016, cette nouvelle version d'arrêté confirme la volonté des autorités de définir :

- 3 niveaux de pictogrammes « grossesse » à apposer sur le conditionnement extérieur des médicaments concernés, selon l'information présente dans le RCP :
 - Mise en garde relative à l'utilisation du médicament au cours de la grossesse face au risque tératogène ou foetotoxique (pictogramme « danger »).
 - Contre-indication relative à l'utilisation du médicament au cours de la grossesse face au risque tératogène ou foetotoxique (pictogramme « interdit »).
 - Spécialités à base de valproate de sodium et ses dérivés.
- Les règles d'implémentation des pictogrammes « grossesse » sur les conditionnements extérieurs comme présentées dans le tableau 1.
- Les dispositions prévues à l'article R.5121-41 du CSP ne s'appliquent pas à l'implémentation des pictogrammes « grossesse » et ne nécessitent pas de demande de modifications de l'IP (ex : variation ou notification) auprès de l'ANSM avant la mise en circulation des nouveaux conditionnements extérieur comportant les pictogrammes « grossesse ». Pour rappel, cet article précise les obligations du titulaire d'AMM dans le cas de modifications d'un élément relatif à l'étiquetage ou à la notice, autre que les modifications du RCP. Dans ce cas présent, le titulaire d'AMM doit normalement soumettre un projet de

modification au Directeur Général de l'ANSM et attendre l'évaluation de l'Agence avant de mettre en œuvre des modifications.

Néanmoins, certaines dispositions ont été modifiées par rapport au premier projet d'arrêté daté du 25 novembre 2016 :

- Les textes associés aux pictogrammes « grossesse » ont été modifiés et devront préciser d'une part, la période concernée de la grossesse, et d'autre part, les catégories de patientes visées par ces pictogrammes (cf. tableau 2).
- La nécessité de prendre en compte la présence ou l'absence d'alternative thérapeutique dans le traitement des patientes est accentuée dans cette nouvelle version du projet d'arrêté car elle est mentionnée dans ce texte de loi, dans les modalités définissant les produits concernés par les pictogrammes « grossesse ».
- L'article 4 de ce nouveau projet précise que :
 - Dans le cas où un médicament répondant à la fois aux pictogrammes « grossesse » prévus à l'article 1 (mettant en avant une mise en garde lors de l'utilisation d'un médicament au cours de la grossesse, dit pictogramme « danger ») et à l'article 2 (mettant en avant la contre-indication lors de l'utilisation d'un médicament au cours de la grossesse, dit pictogramme « interdit »), le pictogramme « grossesse » le plus strict des deux, prévu à l'article 2 (pictogramme « interdit ») devra être retenu.

| Pictogramme « grossesse » | « Médicaments concernés | Message devant figurer en dessous du pictogramme |
|---|--|---|
|  <p data-bbox="183 1803 542 2016">Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées], sauf en l'absence d'alternative thérapeutique</p> | <p data-bbox="582 1579 877 1960">Médicaments présentant un effet tératogène ou foetotoxique mentionné dans le RCP et nécessitant que les patientes</p> | <p data-bbox="906 1579 1428 1780">« Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées] sauf en l'absence d'alternative thérapeutique ».</p> <p data-bbox="906 1825 1428 1971">Les personnes concernées par le message sont mentionnées par le titulaire de l'AMM, conformément au</p> |

| Pictogramme « grossesse » | « Médicaments concernés » | Message devant figurer en dessous du pictogramme |
|--|---|--|
| | soient informées de ne pas utiliser ces médicaments, avant ou pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique. | RCP, parmi les possibilités suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - L'adolescente ou la femme en âge de procréer, et sans contraception efficace ; - La femme enceinte ; - La femme enceinte à compter du [X]ème mois de grossesse (lorsque la mise en garde porte sur une période précise de la grossesse). |
| <div style="border: 2px solid red; padding: 5px; text-align: center;">  <p>XXX + GROSSESSE = INTERDIT</p> </div> <p>Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées]</p> | Médicaments présentant un effet tératogène ou foetotoxique mentionné dans le RCP et nécessitant que les patientes soient informées de ne pas utiliser ces médicaments, avant ou pendant la grossesse, même en l'absence d'alternative thérapeutique. | « Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées] ». Les personnes concernées par le message sont mentionnées par le titulaire de l'AMM, conformément au RCP, parmi les possibilités suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - L'adolescente ou la femme en âge de procréer, et sans contraception efficace ; - La femme enceinte ; - La femme enceinte à compter du [X]ème mois de grossesse (lorsque la contre-indication porte sur une période précise de la grossesse). |

| Pictogramme « grossesse » | Médicaments concernés | Message devant figurer en dessous du pictogramme |
|---|---|--|
|  <p data-bbox="175 481 542 761">Ne pas utiliser chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf en cas d'échec des autres traitements</p> | <p data-bbox="582 257 874 459">Médicaments à base de valproate de sodium et dérivés.</p> | <p data-bbox="906 257 1428 459">« Ne pas utiliser chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf en cas d'échec des autres traitements ».</p> |

Tableau 3 : Modalités d'application du pictogramme « grossesse » selon le 2^{ème} projet d'arrêté

F. Publication de l'arrêté au Journal Officiel

L'arrêté relatif à l'apposition des pictogrammes « grossesse » sur le conditionnement extérieur des médicaments présentant un effet tératogène ou foetotoxique a été publié au JO du 11 mai 2017 (Annexe V).

Ce texte, conforme à la dernière version du projet d'arrêté, ne vient apporter aucune information supplémentaire par rapport à celles présentées précédemment et laisse aux laboratoires pharmaceutiques détenant un médicament présentant un effet tératogène ou foetotoxique un délai de mise à disposition des conditionnements extérieurs comportant le pictogramme « grossesse » au plus tard le 17 octobre 2016 (6 mois après la publication du décret).

Pour rappel, la responsabilité dans le choix d'implémenter un pictogramme « grossesse » est donnée au titulaire d'AMM, à partir du moment où son médicament présente un effet tératogène ou foetotoxique.

IV. Mise en application de la nouvelle réglementation par les industriels pharmaceutiques

A. Caractérisation des effets tératogènes et foetotoxiques

Afin d'obtenir une AMM avant sa commercialisation, un médicament doit faire l'objet d'une évaluation spécifique de sa qualité, de son efficacité et de sa sécurité, notamment de son utilisation au cours de la grossesse.

L'information de la rubrique 4.6 "Grossesse et allaitement" du RCP rapporte :

- les données de sécurité disponibles,
- la conduite à tenir au cours de la grossesse. Ces conseils de conduite sont repris également dans la notice du médicament destinée au patient.

La grossesse constitue un état physiologique au cours duquel on peut distinguer deux grandes périodes de développement :

Le premier trimestre correspondant aux trois premiers mois de grossesse est la période embryonnaire. Au cours de cette période, l'ébauche de tous les organes est mise en place.

Après le premier trimestre suit la période fœtale, au cours de laquelle l'embryon se développe et où les organes acquièrent une maturité fonctionnelle et histologique.

Certains médicaments sont susceptibles de provoquer des effets sur le développement embryonnaire et fœtal. En fonction de la période de la grossesse, on distingue :

- Les effets tératogènes correspondant à des malformations chez l'embryon lors de son développement *in utero*. Ces malformations sont liées aux expositions en début de grossesse (le premier trimestre est la période la plus risquée de la grossesse pour les effets tératogènes).
- Les effets foetotoxiques correspondant à un retentissement fœtal ou néonatal caractérisés par des atteintes sur la croissance, ou la maturation histologique ou la fonction des organes en place (c'est à partir du deuxième trimestre de la grossesse que le risque est le plus important pour les effets foetotoxiques).

B. Principe d'évaluation des risques

Les deux types de données permettant l'évaluation du risque d'un médicament lié à son administration au cours de la grossesse sont :

- les données observées dans le cadre des études pré-cliniques menées chez l'animal permettant d'évaluer la toxicité de la reproduction d'une substance active,
- les données cliniques d'observation relatives à l'utilisation du médicament au cours de la grossesse chez des femmes exposées.

Cette évaluation consiste à définir la pertinence des effets retrouvés chez l'animal et à déterminer, quand cela est possible, le taux de malformations pouvant être observé chez les femmes exposées par rapport au taux connu de malformations dans la population générale.

Cette évaluation prend en compte d'autres paramètres comme :

- les données de pharmacologie (pharmacocinétique, passage du médicament au niveau placentaire...) existantes,
- les bénéfices thérapeutiques du médicament,
- l'existence d'alternative(s) thérapeutique(s) (EMA 2009).

En fonction de l'appréciation des effets observés chez l'animal et chez les femmes au cours de la grossesse par rapport à la population générale, cinq niveaux de conduite sont définis (EMA 2008) :

- la contre-indication,
- l'utilisation déconseillée,
- l'utilisation à éviter par prudence,
- l'utilisation envisageable,
- l'utilisation possible.

| Données issues de femmes enceintes exposées | Données issues des études réalisées chez l'animal | Niveau de conduite au cours de la grossesse |
|--|--|---|
| Effet tératogène ou foetotoxique démontré | Absence d'effet de malformations ou données non concluantes ou présence d'effet tératogène | <p>Utilisation contre-indiquée</p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.</p> |
| Effet tératogène ou foetotoxique supposé ou suspecté | Absence d'effet de malformations ou données non concluantes ou présence d'effet tératogène | <p>Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable</p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.</p> |
| Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformations | Données non concluantes ou présence d'effet tératogène | Déconseillé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace |
| | Absence d'effet de malformations | Utilisation à éviter par prudence |
| Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformations | Données non concluantes ou présence d'effet tératogène | |
| | Absence d'effet de malformations | Utilisation envisageable au cours de la |

| Données issues de femmes enceintes exposées | Données issues des études réalisées chez l'animal | Niveau de conduite au cours de la grossesse |
|--|--|---|
| Plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformations | Absence d'effet de malformations ou données non concluantes ou présence d'effet tératogène | grossesse |

Tableau 4 : Niveau de conduite au cours de la grossesse en fonction des données cliniques et non-cliniques

C. L'application aux industriels pharmaceutiques

Suite à la publication du décret et de l'arrêté relatifs à l'implémentation d'un pictogramme pour les médicaments présentant un effet tératogène ou foetotoxique, de nombreuses problématiques se sont soulevées pour les industriels dans la mise en œuvre de cette nouvelle réglementation.

a. Délai de mise en œuvre des obligations pesant sur les titulaires d'AMM

Le délai de mise en œuvre initialement prévu à 3 mois à partir de la publication de l'arrêté dans les projets de texte, a été fixé à 6 mois à partir de la publication du décret relatif à cette nouvelle réglementation, soit au plus tard le 17 octobre 2017. Comme évoqué lors du comité d'interface du 08 décembre 2016 par les représentants des laboratoires pharmaceutiques, un délai trop court risquait d'engendrer des ruptures d'approvisionnement de médicaments. Même si ce délai a été allongé à 6 mois, il avait été fixé initialement dans les projets de texte à partir de la publication de l'arrêté. Cependant dans les textes publiés au JO, ce délai a été fixé à partir de la publication du décret. A la date de la publication du décret, soit le 16 avril 2017, l'arrêté fixant les détails d'exécution de la mise en application du pictogramme « grossesse » n'avait pas été publié et est apparu au JO le 11

mai 2017, soit un peu moins d'un mois après la publication du décret et donc de la date de lancement du délai de mise en œuvre.

Dans la plupart des laboratoires pharmaceutiques, des modifications d'articles de conditionnement prennent au minimum 4 à 5 mois pour être mises en œuvre sur le marché à partir de l'initiation de la modification de la « mock-up » jusqu'à la libération des lots, même dans le cas de modifications de données de sécurité dites « safety ». Au vu du grand nombre de médicaments concernés, une adaptation des lignes de production pharmaceutiques a été indispensable. Le délai de mise en place de ces modifications peut être prolongé lors de processus lourds, généralement dans les grosses structures.

Il était donc évident que la faisabilité de reproduire des lots de médicaments avec les nouveaux pictogrammes ne pourrait être réalisée pour l'ensemble des médicaments concernés, au vu du délai de 5 mois de mise en œuvre et du nombre important de spécialités concernées par cette nouvelle réglementation

L'ANSM a reprécisé au cours de la réunion du 17 juillet 2017 entre la DGS et les représentants des industriels (LEEM, AFIPA et GEMME), que les laboratoires pharmaceutiques devaient absolument éviter toute rupture de stock des médicaments concernés et qu'un tel risque ne devait pas servir d'argument pour ne pas apposer le pictogramme « grossesse » pour un médicament qui le nécessite.

Dans la circulaire du LEEM, il est précisé qu'en cas de besoin et selon les contraintes industrielles propres à chaque médicament, les unités précédemment libérées et/ou stockées pourront être retraitées par tout moyen conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) afin de respecter le délai précité par le décret (par exemple : impression laser, étiquettes autocollantes, etc.) (LEEM 28 juillet 2017).

b. Interprétation juridique de l'entrée en vigueur du décret et des obligations pour les titulaires d'AMM

Au cours des différents échanges entre l'ANSM, la DGS et les représentants des industriels, des précisions ont été demandées par les laboratoires pharmaceutiques sur la définition juridique de l'entrée en vigueur de cette réglementation. La question était de savoir si cette date de mise en place correspondait au jour de libération des lots ou au moment de la mise à disposition des nouveaux conditionnements sur le marché. En effet, en fonction de la définition juridique correspondant, l'impact pour les laboratoires pharmaceutiques n'était pas le même étant donné qu'une étape supplémentaire existe entre ces deux événements, le passage chez le dernier dépositaire du laboratoire pharmaceutique.

Après évaluation juridique par la DGS, il a été précisé que la date de mise en œuvre correspond à la libération des médicaments chez le dernier dépositaire du laboratoire pharmaceutique.

c. Liste de substances actives concernées par l'apposition des différents pictogrammes « grossesse »

Au cours du comité d'interface du 08 décembre 2016, les représentants des industriels avaient émis le souhait qu'une liste de SA concernées avec le pictogramme « grossesse » correspondant soit établie par l'ANSM comme pour les pictogrammes qui identifient les médicaments pouvant avoir un retentissement sur les capacités de conduite.

Or, conformément à l'arrêté de cette nouvelle réglementation, le titulaire d'AMM est responsable de l'implémentation du pictogramme « grossesse » pour ces médicaments concernés et par conséquent aucune liste ne sera réalisée par l'ANSM.

Au cours de la réunion entre la DGS, les industriels (LEEM, AFIPA et GEMME) et l'ANSM du 17 juillet 2017, l'ANSM a précisé que la liste élaborée par le CRAT identifiant les médicaments dangereux pendant la grossesse dus à leurs effets tératogènes et/ou foetotoxiques, sera utilisée afin de prioriser les vérifications et contrôles de l'apposition du pictogramme « grossesse » par les industriels selon le RCP, dès le 17 octobre 2017. En effet, cette liste est éprouvée, connue, et utilisée au quotidien, notamment par les

professionnels de santé car elle est disponible sur le site internet du CRAT et fait l'objet de mises à jour.

Néanmoins l'ANSM précise que cette liste du CRAT, source d'information fiable et réactive, n'est qu'un outil de priorisation de vérification qui ne restreint pas l'apposition du pictogramme « grossesse » aux seuls produits de cette liste. Mais les informations du CRAT peuvent compléter les informations mentionnées dans les RCP, dans l'objectif de permettre de rendre plus lisible l'information et conforter la prise de décision des laboratoires pharmaceutiques par rapport à l'implémentation d'un pictogramme « grossesse ».

Pour les laboratoires pharmaceutiques souhaitant apposer sur leurs conditionnements extérieur un pictogramme « grossesse » pour les médicaments non soumis à cette obligation, la circulaire de LEEM du 28 juillet 2017 précise que les titulaires d'AMM peuvent à leurs initiatives, apposer un pictogramme « grossesse » le cas échéant et notamment pour les produits faisant l'objet d'une ATU, ainsi que les préparations (LEEM 28 juillet 2017).

d. Choix du pictogramme « grossesse » pour les médicaments répondant à l'annexe I et II de l'arrêté

Conformément à l'article 4 du décret relatif à l'implémentation d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur des médicaments présentant un effet tératogène ou foetotoxique, le titulaire d'AMM doit implémenter le pictogramme « interdit » dans le cas où un médicament répond aux pictogramme « danger » et « interdit ».

Cependant un risque de divergence dans l'interprétation des textes peut exister dans le cas où un médicament présente une contre-indication dans une population concernée et une mise en garde dans une autre population concernée. Il est possible, dans ce cas, qu'un laboratoire pharmaceutique décide d'implémenter le pictogramme « interdit » à la population faisant l'objet de la contre-indication en négligeant la mise en garde de l'autre population ; alors qu'un autre laboratoire pharmaceutique pourrait décider d'implémenter

le pictogramme « interdit » à la population faisant l'objet de la contre-indication et de la mise en garde par mesure de précaution « juridique ».

Au cours de la réunion entre la DGS, les industriels (LEEM, AFIPA et GEMME) et l'ANSM du 17 juillet 2017, les industriels ont évoqué cette crainte, mais l'ANSM a rappelé que chacun de ces pictogrammes « grossesse » correspond à un cas précis et distinct sans apporter plus de précision.

e. Absence d'harmonisation des RCP entre les médicaments princeps et génériques commercialisant une même substance active

Du fait de la diversité des médicaments possédant la même substance active, du délai d'évaluation et d'actualisation des RCP en fonction de la nature des procédures, certains médicaments princeps et génériques n'ont pas le même niveau de mise à jour de leurs IP.

De ce fait, les industriels au cours de la réunion entre la DGS, les industriels (LEEM, AFIPA et GEMME) et l'ANSM du 17 juillet 2017, ont réitéré leurs inquiétudes face à l'absence d'harmonisation potentielle entre les RCP et par conséquent du niveau de pictogramme « grossesse » implémenté sur les conditionnements extérieurs.

L'ANSM a rappelé que chaque titulaire d'AMM se doit de mettre à jour les informations de son RCP au vu des données actualisées de la littérature ou qui lui sont propres, s'agissant de sa propre responsabilité sachant que le pictogramme « grossesse » découle de cette actualisation. De plus, l'opération de reprise du stock²⁷ mise en place par l'ANSM afin de rattraper le retard d'actualisation des RCP des produits et médicaments enregistrés en PN, MRP et DCP ; permettra l'actualisation d'un grand nombre d'AMM avant la fin de l'année 2017.

²⁷ Processus mis en place par l'ANSM permet de rattraper le retard sur l'évaluation des demandes de variations antérieures non encore notifiées. Ce processus a pour conséquence de remettre les informations produit à jour par rapport aux données acquises de la science.

Etant donné que le titulaire d'AMM est responsable de l'actualisation de l'IP, notamment quand celle-ci est une donnée de sécurité, le processus de reprise de stock ne doit pas venir modifier la mise en place ou le niveau du produit (la mise en œuvre du pictogramme « grossesse » doit prendre en compte les données actualisées, plus spécifiquement quand il y a un retard dans l'évaluation des RCP).

De plus, les industriels ont exprimé leurs inquiétudes de divergences d'interprétation entre deux laboratoires commercialisant une même molécule dans le choix d'apposer ou non le pictogramme « danger », notamment lorsque les données scientifiques sont faibles ou peu claires. La DGS a répondu que les laboratoires pharmaceutiques sont incités à apposer un pictogramme « grossesse », dès lors que les données dont ils disposent indiquent l'existence de risques.

Afin de garantir une harmonisation des conditionnements pour les médicaments commercialisant les mêmes molécules (notamment pour les génériques), les industriels ont demandé à l'ANSM d'afficher sur son site internet le pictogramme « grossesse » apposé par les laboratoires. Ne pouvant pas répondre à cette demande, du fait que l'ANSM va recevoir les informations progressivement sur plusieurs mois, il a été préconisé que l'échange de ce type d'informations s'organise au niveau des laboratoires pharmaceutiques.

Afin de favoriser l'harmonisation des positions princeps et génériques dans le choix du pictogramme « grossesse » et de la population concernée, le LEEM et le GEMME proposent que les titulaires d'AMM, et notamment les titulaires d'AMM de princeps génériques remplissent le tableau 4.

| Titulaire | Code CIS | Dénomination spécialité | Libellé ATC | Code ATC | Code pictogramme | Libellé du message associé au pictogramme |
|-----------|----------|-------------------------|-------------|----------|------------------|---|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Tableau 5 : Tableau listant les informations saisies par les titulaires d'AMM de princeps génériques dans le cadre de l'implémentation du pictogramme « grossesse », à destination du LEEM et GEMME.

Les modalités de remplissage du tableau 4 par les titulaires d'AMM sont les suivantes :

Pour information, le modèle de tableau listant toutes les AMM valides en France, nommé « liste AMM pictogramme grossesse » est disponible sur le site extranet du LEEM dans le dossier « PICTOGRAMME GROSSESSE ».

Le titulaire d'AMM doit :

- extraire de ce tableau les lignes lui correspondant (ou correspondant aux différentes dénominations du titulaire d'AMM correspondant à la même entreprise),
- compléter le tableau en indiquant pour chacune des lignes le niveau de pictogramme « grossesse » retenu dans la colonne dédiée (en utilisant les niveaux 0, 1, 2, 3 de la liste déroulante proposée). Les niveaux proposés correspondent aux cas suivants :

- Cas 0 : pas de pictogramme
- Cas 1 :

| | |
|--|-------------------------------------|
|  | XXX + GROSSESSE = DANGER |
| Ne pas utiliser chez <i>[mentionner les personnes concernées]</i> , sauf en l'absence d'alternative thérapeutique | |

- Cas 2 :

| | |
|---|---|
|  | XXX + GROSSESSE = INTERDIT |
| Ne pas utiliser <u>chez</u> <i>[mentionner les personnes concernées]</i> | |

- Cas 3 :

| | |
|--|---------------------------------------|
|  | XXXXX + GROSSESSE = DANGER |
| Ne pas utiliser chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf en cas d'échec des autres traitements | |

- compléter la colonne correspondant au libellé du message associé au pictogramme « grossesse »,
- retourner le tableau complété au LEEM à l'adresse suivante : scientifique@leem.org

Un tableau correspondant aux réponses reçues sera régulièrement publié.

Il a été demandé aux laboratoires pharmaceutiques de bien vouloir communiquer ces informations au plus vite, idéalement avant le mois d'août 2017, notamment pour les médicaments princeps qui sont génériques.

f. Cas des médicaments spécifiques, notamment ceux destinés aux hommes ou aux enfants

Au cours de la réunion entre la DGS, les représentants des industriels (LEEM, AFIPA et GEMME) et l'ANSM du 17 juillet 2017, les industriels ont souhaité avoir plus de précisions concernant la démarche à suivre pour les médicaments destinés aux hommes ou aux enfants, exclusivement prescrit à l'hôpital et pour ceux contre-indiqués chez la femme enceinte sans mentionner d'effets tératogènes ou foetotoxiques dans leur RCP (médicament

qui ne devraient pas apposer de pictogrammes « grossesse » si on se réfère au sens strict des texte de loi).

L'ANSM a précisé que dès lors qu'un RCP mentionne un effet tératogène ou foetotoxique, même si l'indication du médicament concerne exclusivement les hommes et/ou les enfants, le pictogramme « grossesse » adéquat devra être apposé. Pour les médicaments contre-indiqués chez la femme enceinte, mais dont le RCP ne fait aucune mention d'effets tératogènes ou foetotoxiques (ex : les antidiabétiques oraux et l'effet foetotoxique indirect de l'hypoglycémie) ; le DGS et l'ANSM ont précisé qu'il n'était pas interdit d'apposer un pictogramme « grossesse » dans ces cas particuliers.

g. Charte graphique et taille du pictogramme « grossesse »

Au cours de la réunion entre la DGS, les représentants des industriels (LEEM, AFIPA et GEMME) et l'ANSM du 17 juillet 2017, les industriels ont émis leurs inquiétudes face à l'implémentation du pictogramme « grossesse » sur certains conditionnements extérieurs de petite taille, de la mention de la spécialité dont le nom est parfois long.

En effet, certaines spécialités constituées de petits conditionnements primaires et secondaires comme les médicaments ophtalmiques (collyres), doivent retravailler entièrement l'organisation de l'information présente afin de pouvoir intégrer les pictogrammes « grossesse » en respectant les règles d'implémentation.

Concernant la taille du nom trop long pour certaines spécialités, le GEMME a proposé d'écrire à la place « Ce médicament » lors de la réunion et il a été demandé à la DGS de mettre en place une charte graphique des pictogrammes « grossesse » comme cela existe déjà pour les pictogrammes « Voiture ».

Ainsi, un nouvel arrêté a été publié le 15 août 2017 au JO modifiant l'arrêté du 5 mai 2017, relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur des médicaments présentant un effet tératogène ou foetotoxique.

Cet arrêté a modifié les messages associés au pictogramme :

- « Nom de la spécialité + grossesse » peut être remplacé par « Ce médicament + grossesse » ou « Ce produit + grossesse », afin de répondre aux problématiques de place disponible sur les conditionnements.
- Un quatrième libellé est proposé pour le choix de la population concernée par les pictogrammes : « – la femme enceinte avant le [X]e mois de grossesse (lorsque la mise en garde porte sur une période précise de la grossesse). ».

h. Risque de confusion des patientes sur la nécessité de continuer leur traitement

Au cours de la réunion entre la DGS, les représentants des industriels (LEEM, AFIPA et GEMME) et l'ANSM du 17 juillet 2017, l'ensemble des parties prenantes (DGS, ANSM, industriels) se sont accordées sur la nécessité de faire une communication la plus large possible pour la bonne compréhension des pictogrammes « grossesse ». Il est en effet essentiel d'éviter que des femmes enceintes cessent leur traitement sans avis médical. Le LEEM propose d'utiliser le réseau de la visite médicale, en mutualisant la communication entre industriels et autorités sanitaires, avec la mise en place d'un groupe de travail en collaboration avec les autorités.

Le Ministère des Solidarités et de la Santé a publié le 13 octobre 2017 un questions-réponses sur le pictogramme « femmes enceintes » à destination du grand public. Ce document aborde :

- La raison de cette nouvelle réglementation,
- Les critères définissant les médicaments concernés par cette réglementation,
- La date de mise à disposition des pictogrammes sur les conditionnements,
- Les modèles et les significations des pictogrammes « grossesse »,
- L'estimation du nombre de médicaments concernés,

- Des conseils pour les patientes enceintes lorsqu'elles ont ou prennent des médicaments comportant ces pictogrammes « grossesse »,
- Des conseils pour les patientes qui souhaitent être enceinte et qui prennent des médicaments comportant ces pictogrammes « grossesse »,
- Auprès de qui se renseigner sur ces nouveaux pictogrammes,
- La liste des autres pictogrammes figurant déjà sur les boîtes de médicaments.

Quant au LEEM, un document pédagogique pour informer et sensibiliser les patientes et les professionnels de santé à ces nouveaux pictogrammes, a été mis en place en collaboration avec le Ministère des Solidarités et de la Santé. Ce document (cf. Annexe 6), décliné sous format de dépliant et de poster sera distribué par les réseaux de la visite médicale afin de soutenir cette mesure, puisqu'elle vise à une meilleure information des patientes et à une amélioration de la sécurité sanitaire.

De plus, une communication auprès des professionnels de santé a été réalisée par le Conseil National de l'Ordre des Médecins et l'Ordre National des Pharmaciens.

i. Modalités de notification auprès de l'ANSM de l'apposition du pictogramme « grossesse »

Conformément au décret relatif à cette nouvelle réglementation, les titulaires d'AMM doivent informer l'ANSM de l'apposition du pictogramme « grossesse » sur le conditionnement de leurs spécialités.

Suites aux différentes interrogations des laboratoires pharmaceutiques face aux modalités de notification non précisées dans les différents textes, l'ANSM a précisé :

- Concernant les médicaments commercialisés : les titulaires d'AMM ont dû et de préférence avant la date butoir précitée du 17 octobre 2017, transmettre pour information un exemplaire du conditionnement modifié (sous la forme d'un bon à tirer - BAT) pour

chaque présentation commercialisée (c'est-à-dire pour chaque code CIP²⁸).

Les BAT (« mock-ups ») ont dû être adressés pour information à l'ANSM, en une seule fois pour chaque entreprise, via le CESP²⁹ mais sans intégration du fichier dans le cycle de vie de chaque spécialité.

Un tableau Excel recensant toutes les spécialités par titulaire d'AMM a dû être adressé à l'ANSM. Un tableau exhaustif des spécialités est mis à disposition en téléchargement sur le site de l'ANSM afin que chaque titulaire d'AMM puisse en extraire une liste individualisée et préremplir (tableau 5).

| N° de ligne | Titulaire | Code CIS | Dénomination spécialité | Libellé ATC | Code ATC | Numéro CESP | Date de dépôt | Code pictogramme | Libellé du message associé au pictogramme |
|-------------|-----------|----------|-------------------------|-------------|----------|-------------|---------------|------------------|---|
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

Les parties grisées sont préremplies par l'ANSM.

Tableau 6 : Tableau listant les informations saisies par les titulaires d'AMM dans le cadre de l'implémentation du pictogramme « grossesse », à destination du l'ANSM.

²⁸ Code Identifiant de Présentation : Ce code à 13 chiffres est mentionné dans la décision d'AMM de toute spécialité pharmaceutique. Il est spécifique à chaque conditionnement de chaque spécialité.

²⁹ *Common European Submission Platform* : Système informatique sous forme de plateforme permettant un échange sécurisé et simple entre les demandeurs (laboratoires pharmaceutiques) et les différentes agences réglementaires européennes.

- Concernant les médicaments non commercialisés à la date de la publication du décret mais disposant d'une AMM : un exemplaire du conditionnement devra être fourni lors de la déclaration de commercialisation du titulaire d'AMM.
- Concernant les médicaments commercialisés faisant l'objet d'un changement de pictogramme « grossesse » après le 17 octobre 2017, un BAT des boîtes comportant le pictogramme « grossesse » devra être adressé pour information à l'ANSM.
- Pour toutes nouvelles demande d'AMM après le 17 octobre 2017, les dossiers de soumission doivent comporter pour information, un BAT intégrant le pictogramme « grossesse », le cas échéant.

Conclusion

Dans l'objectif d'améliorer la sécurité sanitaire par le renforcement de l'information des patientes sur les risques encourus au cours de la grossesse par des traitements médicamenteux, des pictogrammes « grossesse » ont été apposés le 17 octobre 2017, sur les boîtes des médicaments présentant un risque.

La mise en garde apportée par ces pictogrammes n'a pas mesure d'amener un complément d'information par rapport à celle présente dans les notices et RCP.

Conformément aux textes de loi, la responsabilité d'implémentation des pictogrammes « grossesse » n'est pas à la charge de l'ANSM, comme pour les pictogrammes identifiant les médicaments pouvant avoir un retentissement sur les capacités de conduite. De ce fait et par mesure de précaution juridique, les titulaires d'AMM ont eu tendance à implémenter ces pictogrammes sur l'ensemble des produits concernés et notamment ceux dont un doute persiste face à ces risques (par exemple, lorsqu'aucun risque n'est présent dans le RCP, car les effets n'ont pas été démontrés dans les études cliniques et précliniques).

En effet, la DGS a précisé que 60% des spécialités renseignées par les entreprises pharmaceutiques comportent un pictogramme « grossesse », dont un tiers sont concernées par le pictogramme « interdit » et le reste par le pictogramme « danger ».

Le risque potentiel de cette nouvelle mesure serait que les médicaments présentant un risque avéré soient « noyés dans la masse » des médicaments possédant un pictogramme « grossesse » et que cette nouvelle mesure tombe dans la banalité.

Afin d'éviter tout risque de rupture de traitement suite à la mise en place de ces pictogrammes « grossesse » sur les boîtes de médicaments, un programme d'information auprès des patients et des professionnels de santé a été défini en collaboration entre les laboratoires pharmaceutiques et les autorités française.

Ce programme se compose actuellement d'un document d'information « Questions-réponses sur le pictogramme femmes enceintes », mis à disposition sur le site internet de la DGS et de la diffusion d'un remis destiné au grand public, via les réseaux d'information des laboratoires pharmaceutiques.

En conclusion, cette nouvelle réglementation est un nouveau mode de communication sur les risques liés à la grossesse. Ce dispositif permet que

l'information ne soit pas exclusivement descendante entre les laboratoires pharmaceutiques et les patients par l'intermédiaire des professionnels de santé, mais que le patient soit la cible directe. Même si cela n'a pas été clairement présenté dans les textes de loi, on peut comprendre que le but de ces pictogrammes « grossesse » est que les patientes soient informées et conscientes des risques encourus lors de la prise de certains médicaments, afin de garantir au mieux l'état de santé publique.

V. Références

- Adab, N. «The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy.» *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004: 1575-1583.
- Afssaps. «Arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du Code de la santé publique et relatif l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments.» *Modalités pratiques d'application*. juin 2009.
- ANSM. *Autorisations de Mise sur le Marché - rédaction des informations produit*. s.d. [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Redaction-des-informations-produit/\(offset\)/6](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Redaction-des-informations-produit/(offset)/6) (accès le 08 05, 2017).
- ANSM. «Lettre aux professionnels de santé.» *Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse*. Mai 2015.
- ANSM. «Synthèse de l'ANSM.» *Evaluation auprès des pharmaciens d'officine des mesures de minimisation du risque consistant en des nouvelles conditions de prescription et de délivrance (CPD) du valproate*. Octobre 2017.
- Br Med J. «epilepsy and pregnancy.» 281, n° 6248 (1980): 1087-1088.
- CDC. «Valproate: A New Cause of Birth Defects — Report from Italy and Follow-Up from France.» *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1983/32(33).
- CHASTEL. «Enquête relative aux spécialistes pharmaceutiques contenant du valproate de sodium.» Inspection générale des affaires sociales, 2016.
- Chastel, X. *Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium*. IGAS, 2016.
- Christensen. «Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism.» *JAMA* 309, n° 16 (2013): 1696-1703.
- Cigolotti. «proposition de loi relative à l'apposition d'un pictogramme visuel sur les emballages de médicaments ayant des effets tératogènes.» 25 février 2016.
- Cohen. «Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years.» *Epilepsy & Behavior* 29, n° 2 (2013): 308-315.

- D, Karsenty. «La population traitée par médicaments antiépileptiques en France métropolitaine en 2000 : les données du régime général de l'Assurance maladie. .» *Revue médicale de l'assurance maladie* , 2005: 123-132.
- DiLiberti. «The Fetal Valproate Syndrome.» *American Journal of Medical Genetics* 19, n° 3 (1984): 473-481.
- E, Robert. «Maternal valproic acid and congenital neural tube defects.» *The Lancet* 320 (1982): 937.
- EMA. «A guideline on summary of product characteristics.» *Notice to applicants*. September 2009.
- EMA. «Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation : from data to labelling.» London, 24 July 2008.
- Epilepsie-France. *EPILEPSIE ET GROSSESSE*. s.d. <http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/au-quotidien/epilepsie-et-grossesse.html> (accès le 09 26, 2017).
- FDA. *FDA Drug Safety Communication: Children born to mothers who took Valproate products while pregnant may have impaired cognitive development*. 30 06 2011. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm261543.htm> (accès le 07 29, 2017).
- Gomez. «Possible teratogenicity of valproic acid.» *The Journal of pediatrics* 98, n° 3 (1981): 508-509.
- Lacroix, I. «Prescription of drugs during pregnancy in France.» *Lancet* 356, n° 9243 (2000): 1735-1736.
- LEEM. «Pictogramme grossesse - Modalités de mise en oeuvre.» Circulaire, 28 juillet 2017.
- Lindhout. «In-utero exposure to valproate and neural tube defects.» *The Lancet* 327 (1986): 1392-1393.
- M-C, Picot. «Épilepsie et mortalité.» *Epilepsies* 19, n° 3 (2007): 151-156.
- Meador. «Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs.» *The New England Journal of Medicine* 360, n° 16 (2009): 1597-1605.
- Meador. «In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations.» *Neurology* 67, n° 3 (2006): 407-412.

- OMS. *Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels*. Vol. 17e liste. 2011.
- REMERA. «Effets tératogènes du valproate de sodium (et ses dérivés) : des années 1980 à 2016.» 2016.
- S.R., Meadow. «Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities.» *The Lancet*, 1968.
- Samren. «Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring.» *Annals of Neurology* 46 (1999): 739-746.
- Santé, Haute Autorité de. *Guide : affection de longue durée : Epilepsie grave*. Juillet 2007.
- Santé, Haute Autorité de. «Guide médecin - ALD 23 - Troubles bipolaires.» Mai 2009.
- Speidel. «Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and Newborn.» *The Lancet* 300 (1972): 839-846.
- Viale, Luz. «Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis.» *The Lancet*, 2015: 1845–1852.

ANNEXES

- Annexe 1 : Projet n°1 du décret relatif à l'apposition d'un pictogramme grossesse - version 25/11/2016
- Annexe 2 : Projet n°1 d'arrêté relatif à l'apposition d'un pictogramme grossesse - version 25/11/2016
- Annexe 3 : Décret relatif à l'apposition d'un pictogramme grossesse, publié au JO le 16 avril 2017
- Annexe 4 : Projet n°2 d'arrêté relatif à l'apposition d'un pictogramme grossesse
- Annexe 5 : Arrêté relatif à l'apposition d'un pictogramme grossesse, publié au JO le 11 mai 2017
- Annexe 6 : Vos boîtes de médicament s'adaptent pour améliorer la visibilité de l'information contenue dans les notices

Annexe 1 : Projet n°1 du décret relatif à l'apposition d'un pictogramme grossesse -
version 25/11/2016

**Décret n° XXX du XX relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement
extérieur de certains médicaments ou produits**

(version du 25/11/16)

Le Premier ministre,

Sur le rapport de la ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, notamment son article 62 ;

Vu la directive (UE) 2015/1535 du Parlement européen et du Conseil du 9 septembre 2015 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information et la notification n° XXXX à la Commission européenne du XXXXX ;

Vu le code de la santé publique, notamment son article L. 5121-20 ;

Vu l'avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du ,

Le Conseil d'État (section sociale) entendu,

Décète :

Article 1

L'article R5121-139 du code de la santé publique est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Lorsque le médicament ou produit présente un effet tératogène ou foetotoxique mentionné dans son autorisation de mise sur le marché, son conditionnement extérieur comporte un pictogramme dont le modèle est déterminé par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ».

Article 2

I. Les dispositions de l'article 1^{er} sont applicables aux médicaments ou produits mis sur le marché mentionnés à l'article L.5121-8 du code de la santé publique, et prennent effet 3 mois après la publication de l'arrêté précisant le présent décret.

II. - Dans les cas mentionnés au I du présent article, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché transmet pour information au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé un exemplaire du conditionnement extérieur comportant le pictogramme.

Les dispositions de l'article R. 5121-41 du code susvisé ne s'appliquent pas aux cas prévus par le présent article. Toutefois, en cas de non-respect des dispositions du présent article, les mesures de suspension prévues à l'article R. 5121-47 du même code sont applicables.

Article 3

La ministre des affaires sociales et de la santé est chargée de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait le

Par le Premier ministre :

La ministre des affaires sociales
et de la santé,

Marisol TOURAINE

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère des affaires sociales et de la
santé

**Arrêté du XXXXXX pris pour l'application de l'article R. 5121-139 du code de la santé
publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de
certains médicaments ou produits**

NOR: (version du 25/11/16)

La ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu la directive (UE) 2015/1535 du Parlement européen et du Conseil du 9 septembre 2015
prévoyant une procédure d'information dans le domaine des réglementations techniques et des
règles relatives aux services de la société de l'information et la notification n° XXXX à la
Commission européenne du XXXXX ;

Vu le code de la santé publique, notamment son article R. 5121-139 ;

Vu l'avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des
produits de santé en date du,

Arrête :

Article 1

Le pictogramme prévu au dernier alinéa de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique,
est apposé sur le conditionnement extérieur des médicaments ou produits présentant un effet
tératogène ou foetotoxique mentionné dans l'autorisation de mise sur le marché et qui
nécessitent que les patients en soient informés. Ce pictogramme est mentionné en annexe I.

Ce pictogramme a la forme d'un triangle équilatéral rouge sur fond blanc d'au moins un
centimètre de côté dans lequel se trouve une femme enceinte en noir. A sa droite ou en
dessous, figure le libellé suivant : « NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE =
DANGER.». En dessous, figure le message suivant : « Ne pas utiliser chez les adolescentes
ou femmes en âge de procréer et sans contraception efficace, ou enceintes, sauf en l'absence
d'alternative thérapeutique».

Les dimensions du pictogramme qui doit apparaître lisiblement, sont adaptées à la taille du conditionnement extérieur du médicament ou produit.

Article 2

Le pictogramme prévu au dernier alinéa de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique, est apposé sur le conditionnement extérieur des médicaments ou produits présentant un effet tératogène ou foetotoxique mentionné dans l'autorisation de mise sur le marché et qui sont contre-indiqués en cas de grossesse. Ce pictogramme est mentionné en annexe II.

Ce pictogramme a la forme d'un rond rouge barré, sur fond blanc, d'au moins un centimètre de diamètre dans lequel se trouve une femme enceinte en noir. A sa droite ou en dessous, figure le libellé «NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE = INTERDIT ». En dessous, figure le message suivant : « Ne pas utiliser chez les adolescentes ou femmes en âge de procréer et sans contraception efficace, ou enceintes ».

Les dimensions du pictogramme qui doit apparaître lisiblement, sont adaptées à la taille du conditionnement extérieur du médicament ou produit.

Article 3

Le pictogramme prévu au dernier alinéa de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique, est apposé sur le conditionnement extérieur des spécialités à base de valproate de sodium et dérivés. Ce pictogramme est mentionné en annexe 3.

Ce pictogramme a la forme d'un triangle rouge, sur fond blanc, d'au moins un centimètre de diamètre dans lequel se trouve une femme enceinte en noir. A sa droite ou en dessous, figure le libellé «NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE = DANGER». En dessous, figure le message suivant : « Ne pas utiliser chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf en cas d'échec des autres traitements ».

Le pictogramme et le message figurant en dessous doivent être placés sur une face dédiée du conditionnement extérieur, sans aucune autre mention d'étiquetage. Les dimensions du pictogramme qui doit apparaître lisiblement, sont adaptées à la taille du conditionnement extérieur du médicament.

Article 4

Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sont chargés, chacun pour ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le [].

ANNEXE I



**XXX + GROSSESSE =
DANGER**

Ne pas utiliser chez les adolescentes ou femmes en âge de procréer et sans contraception efficace, ou enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique

ANNEXE II



Ne pas utiliser chez les adolescentes ou femmes en âge de procréer et sans contraception efficace, ou enceintes

ANNEXE III



**XXXXX + GROSSESSE =
DANGER**

**Ne pas utiliser chez les filles,
adolescentes, femmes en âge de procréer
ou enceintes, sauf en cas d'échec des
autres traitements**

Annexe 3: Décret relatif à l'apposition d'un pictogramme grossesse, publié au JO le 16 avril 2017

JORF n°0091 du 16 avril 2017

Texte n°12

Décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits

NOR: AFSP1704383D

ELI:<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/4/14/AFSP1704383D/jo/texte>
Alias: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/4/14/2017-550/jo/texte>

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.

Objet : conditions et modalités d'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de médicaments ou produits à effets tératogène ou foetotoxique.

Entrée en vigueur : les dispositions relatives à l'apposition d'un pictogramme entrent en vigueur dans le délai de six 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. 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.

Notice : le décret définit les conditions et les modalités d'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits en raison de leurs effets tératogène ou foetotoxique, afin d'informer les patients sur la prise de ces médicaments, notamment pendant une grossesse.

Références : le décret ainsi que les dispositions du code de la santé publique qu'il modifie peuvent être consultés sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>).

Le Premier ministre,

Sur le rapport de la ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, notamment son article 62 ;

Vu la directive (UE) 2015/1535 du Parlement européen et du Conseil du 9 septembre 2015 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information ;

Vu la notification n° 2016/634-635/F à la Commission européenne du 2 décembre 2016 ;

Vu le code de la santé publique, notamment son article L. 5121-20 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décrète :

Article 1

L'article R. 5121-139 du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Avant le premier alinéa, il est ajouté un « I » ;

2° Avant le deuxième alinéa, il est ajouté un « II » et dans cet alinéa, les mots : « sur proposition » sont remplacés par les mots : « après avis » ;

3° Après le deuxième alinéa, il est ajouté III, un IV et un V ainsi rédigés :

« III. - Lorsqu'un médicament ou un produit a des effets tératogènes ou foetotoxiques mentionnés dans son résumé des caractéristiques du produit, son conditionnement extérieur comporte un pictogramme dont le modèle est déterminé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, par arrêté du ministre chargé de la santé.

« IV. - Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament ou produit transmet pour information au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé un exemplaire du conditionnement extérieur de ce médicament ou produit comprenant le pictogramme prévu au II ou au III qu'il met en œuvre, sans faire application des dispositions de l'article R. 5121-41.

« V. - En cas de non-respect des dispositions des II, III et IV, la mesure de suspension de l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article R. 5121-47 est applicable. »

Article 2

Les dispositions du III de l'article R. 5121-139 dans sa rédaction résultant du présent décret entrent en vigueur, pour les médicaments et produits faisant l'objet d'une

autorisation de mise sur le marché à la date de publication du présent décret, dans un délai de six mois à compter de cette même date.

Toutefois, par dérogation aux dispositions de l'alinéa ci-dessus, celles s'appliquant au pictogramme exigé pour les médicaments et produits qui ne font pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché à la date d'entrée en vigueur du présent décret, et pour les médicaments et produits à base de valproate de sodium et ses dérivés, entrent en vigueur à une date fixée par l'arrêté prévu à l'article 1er, et au plus tard, dans le délai d'un mois à compter de la publication du présent décret.

Article 3

La ministre des affaires sociales et de la santé est chargée de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait le 14 avril 2017.

Bernard Cazeneuve
Par le Premier ministre :

La ministre des affaires sociales et de la santé,
Marisol Touraine

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère des affaires sociales et de la
santé

Arrêté du XX XX XXX

**relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains
médicaments ou produits**

NOR:

La ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu la directive (UE) 2015/1535 du Parlement européen et du Conseil du 9 septembre 2015 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information ;

Vu la notification n° 2016/634-635/F à la Commission européenne du 2 décembre 2016 ;

Vu le code de la santé publique, notamment son article R. 5121-139 ;

Vu le décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits ;

Vu l'avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du 24 mars 2017,

Arrête :

Article 1

En application du troisième alinéa de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique, un pictogramme est apposé sur le conditionnement extérieur des médicaments ou produits présentant un effet tératogène ou foetotoxique mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit et nécessitant que les patientes soient informées pour ne pas utiliser ces médicaments ou produits, avant ou pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique.

Ce pictogramme, dont le modèle figure en annexe I, a la forme d'un triangle équilatéral rouge sur fond blanc d'au moins un centimètre de côté dans lequel se trouve une femme enceinte en

noir. A sa droite ou en dessous, figure le libellé suivant : « NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE = DANGER ».

En dessous de ce pictogramme, figure le message suivant : « Ne pas utiliser chez *[mentionner les personnes concernées]* sauf en l'absence d'alternative thérapeutique ».

Les personnes concernées par le message sont mentionnées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, conformément au résumé des caractéristiques du produit, parmi les possibilités suivantes :

- L'adolescente ou la femme en âge de procréer, et sans contraception efficace ;
- La femme enceinte ;
- La femme enceinte à compter du [X]^{ème} mois de grossesse (*lorsque la mise en garde porte sur une période précise de la grossesse*).

Les dimensions du pictogramme, qui doit apparaître lisiblement, sont adaptées à la taille du conditionnement extérieur du médicament ou produit.

Article 2

En application du troisième alinéa de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique, un pictogramme est apposé sur le conditionnement extérieur des médicaments ou produits présentant un effet tératogène ou foetotoxique mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit et nécessitant que les patientes soient informées pour ne pas utiliser ces médicaments ou produits, avant ou pendant la grossesse, même en l'absence d'alternative thérapeutique.

Ce pictogramme, dont le modèle figure en annexe II, a la forme d'un rond rouge barré, sur fond blanc, d'au moins un centimètre de diamètre dans lequel se trouve une femme enceinte en noir. A sa droite ou en dessous, figure le libellé « NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE = INTERDIT ».

En dessous de ce pictogramme, figure le message suivant : « Ne pas utiliser chez *[mentionner les personnes concernées]* ».

Les personnes concernées par le message sont mentionnées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, conformément au résumé des caractéristiques du produit, parmi les possibilités suivantes :

- L'adolescente ou la femme en âge de procréer, et sans contraception efficace ;
- La femme enceinte ;
- La femme enceinte à compter du [X]^{ème} mois de grossesse (*lorsque la contre-indication porte sur une période précise de la grossesse*).

Les dimensions du pictogramme qui doit apparaître lisiblement, sont adaptées à la taille du conditionnement extérieur du médicament ou produit.

Article 3

En application du troisième alinéa de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique, un pictogramme est apposé sur le conditionnement extérieur des spécialités à base de valproate de sodium et dérivés.

Ce pictogramme, dont le modèle figure en annexe III, a la forme d'un triangle rouge, sur fond blanc, d'au moins un centimètre de diamètre dans lequel se trouve une femme enceinte en noir. A sa droite ou en dessous, figure le libellé « NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE = DANGER ».

En dessous de ce pictogramme, figure le message suivant : « Ne pas utiliser chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf en cas d'échec des autres traitements ».

Le pictogramme doit être placé sur une face dédiée du conditionnement extérieur, sans aucune autre mention d'étiquetage. Les dimensions du pictogramme qui doit apparaître lisiblement, sont adaptées à la taille du conditionnement extérieur du médicament.

Article 4

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché appose le pictogramme prévu aux articles 1, 2 ou 3 conformément aux données mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit.

Toutefois, face à une situation pouvant répondre à la fois aux critères prévus aux articles 1 et 2, le pictogramme prévu à l'article 2 doit être retenu.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché transmet pour information au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé un exemplaire du conditionnement extérieur comportant le pictogramme.

Les dispositions de l'article R. 5121-41 du code susvisé ne s'appliquent pas aux cas prévus par le présent article. Toutefois, en cas de non-respect des dispositions du présent article, les mesures de suspension prévues à l'article R. 5121-47 du même code sont applicables.

Article 5

Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le

La ministre des affaires sociales et de la santé,

Pour la ministre et par délégation :

Le directeur général de la santé,

B. VALLET

ANNEXE I



**XXX + GROSSESSE =
DANGER**

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

ANNEXE II



**Ne pas utiliser chez
*[mentionner les personnes
concernées]***

ANNEXE III



**XXXXX + GROSSESSE =
DANGER**

**Ne pas utiliser chez les filles,
adolescentes, femmes en âge de
procréer ou enceintes, sauf en cas
d'échec des autres traitements**

Annexe 4 : Arrêté relatif à l'apposition d'un pictogramme grossesse, publié au JO le 11 mai 2017

JORF n°0110 du 11 mai 2017

Texte n°125

Arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits

NOR: AFSP1713086A

ELI:<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/5/5/AFSP1713086A/jo/texte>

La ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu la directive (UE) 2015/1535 du Parlement européen et du Conseil du 9 septembre 2015 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information ;

Vu la notification n° 2016/634-635/F à la Commission européenne du 2 décembre 2016 ;

Vu le code de la santé publique, notamment son article R. 5121-139 ;

Vu le décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits ;

Vu l'avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du 24 mars 2017,

Arrête :

Article 1

En application du troisième alinéa de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique, un pictogramme est apposé sur le conditionnement extérieur des médicaments ou produits présentant un effet tératogène ou foetotoxique mentionné

dans le résumé des caractéristiques du produit et nécessitant que les patientes soient informées pour ne pas utiliser ces médicaments ou produits, avant ou pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique.

Ce pictogramme, dont le modèle figure en annexe I, a la forme d'un triangle équilatéral rouge sur fond blanc d'au moins un centimètre de côté dans lequel se trouve une femme enceinte en noir. A sa droite ou en dessous, figure le libellé suivant : « NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE = DANGER ».

En dessous de ce pictogramme, figure le message suivant : « Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées] sauf en l'absence d'alternative thérapeutique ».

Les personnes concernées par le message sont mentionnées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, conformément au résumé des caractéristiques du produit, parmi les possibilités suivantes :

- 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 mise en garde porte sur une période précise de la grossesse).

Les dimensions du pictogramme, qui doit apparaître lisiblement, sont adaptées à la taille du conditionnement extérieur du médicament ou produit.

Article 2

En application du troisième alinéa de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique, un pictogramme est apposé sur le conditionnement extérieur des médicaments ou produits présentant un effet tératogène ou foetotoxique mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit et nécessitant que les patientes soient informées pour ne pas utiliser ces médicaments ou produits, avant ou pendant la grossesse, même en l'absence d'alternative thérapeutique.

Ce pictogramme, dont le modèle figure en annexe II, a la forme d'un rond rouge barré, sur fond blanc, d'au moins un centimètre de diamètre dans lequel se trouve une femme enceinte en noir. A sa droite ou en dessous, figure le libellé « NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE = INTERDIT ».

En dessous de ce pictogramme, figure le message suivant : « Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées] ».

Les personnes concernées par le message sont mentionnées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, conformément au résumé des caractéristiques du produit, parmi les possibilités suivantes :

- 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).

Les dimensions du pictogramme qui doit apparaître lisiblement, sont adaptées à la taille du conditionnement extérieur du médicament ou produit.

Article 3

En application du troisième alinéa de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique, un pictogramme est apposé sur le conditionnement extérieur des spécialités à base de valproate de sodium et dérivés.

Ce pictogramme, dont le modèle figure en annexe III, a la forme d'un triangle rouge, sur fond blanc, d'au moins un centimètre de diamètre dans lequel se trouve une femme enceinte en noir. A sa droite ou en dessous, figure le libellé « NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE = DANGER ».

En dessous de ce pictogramme, figure le message suivant : « Ne pas utiliser chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf en cas d'échec des autres traitements ».

Le pictogramme doit être placé sur une face dédiée du conditionnement extérieur, sans aucune autre mention d'étiquetage. Les dimensions du pictogramme qui doit apparaître lisiblement, sont adaptées à la taille du conditionnement extérieur du médicament.

Article 4

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché appose le pictogramme prévu aux articles 1, 2 ou 3 conformément aux données mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit.

Toutefois, face à une situation pouvant répondre à la fois aux critères prévus aux articles 1er et 2, le pictogramme prévu à l'article 2 doit être retenu.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché transmet pour information au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé un exemplaire du conditionnement extérieur comportant le pictogramme.

Les dispositions de l'article R. 5121-41 du code susvisé ne s'appliquent pas aux cas prévus par le présent article. Toutefois, en cas de non-respect des dispositions du présent article, les mesures de suspension prévues à l'article R. 5121-47 du même code sont applicables.

Article 5

Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Annexe

ANNEXES

ANNEXE 1



Annexe

ANNEXE 2



Annexe

ANNEXE 3



Fait le 5 mai 2017.

Marisol Touraine

Annexe 6: Vos boîtes de médicament s'adaptent pour améliorer la visibilité de l'information contenue dans les notices



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 :



**XXXXXX + GROSSESSE
= INTERDIT**

Ne pas utiliser chez
[mentionner les personnes concernées]*



**XXXXXX + GROSSESSE
= DANGER**

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

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.

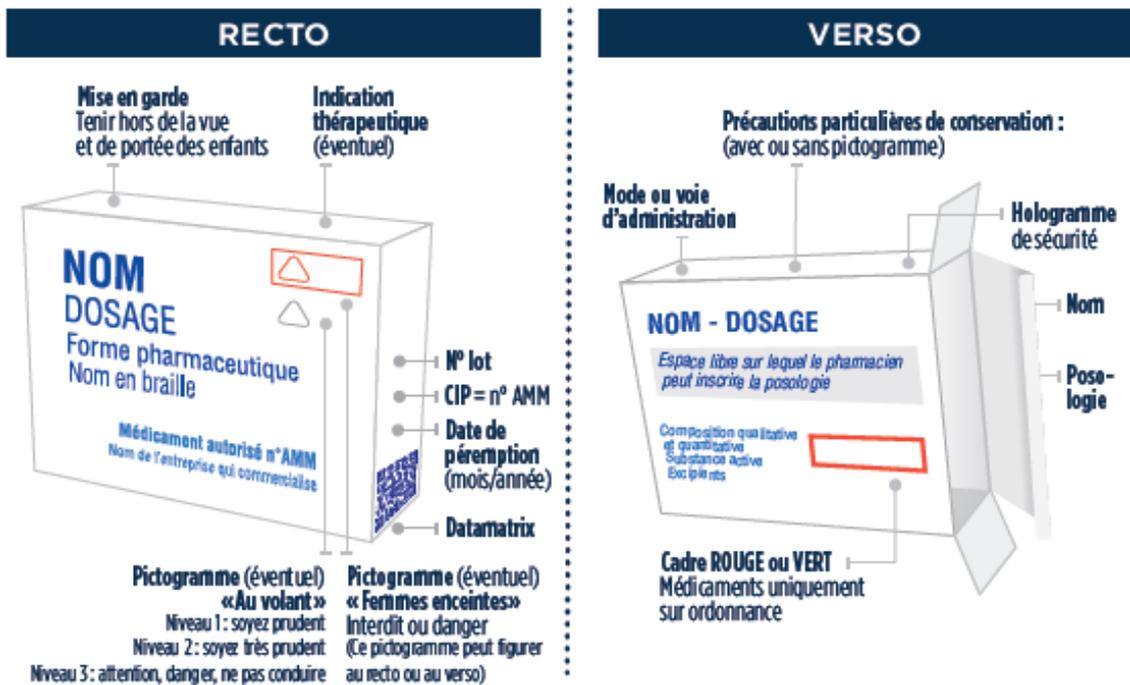
Pour les médicaments concernés, l'un ou l'autre des pictogrammes est apposé sur la boîte. La mesure est mise en place à partir du 17 octobre 2017.



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



Soyez prudent
NIVEAU 1
Ne pas conduire sans avoir lu la notice



Soyez très prudent
NIVEAU 2
Ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé



Attention, danger : ne pas conduire
NIVEAU 3
Pour la reprise de la conduite, demandez l'avis d'un médecin

LES MÉDICAMENTS ET LE RISQUE DE PHOTSENSIBILISATION



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



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : .DELAHOUSSE.Clément.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 22 | 12 | 2017 à ..18.h..15.. Amphithéâtre ou salle : ..Pauling.....
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : .SERGHERAERT.....

Prénom : ..Eric.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 7/11/2017

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : SERGHERAERT.....

Prénom : ..Eric.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 7/11/17

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen

D. CUNY

Nom : DELAHOUSSE

Prénom : Clément

Titre de la thèse : Impact de la nouvelle réglementation des pictogrammes « grossesse » des produits ou médicaments présentant un effet tératogène ou foetotoxique

Mots-clés : Pictogramme, conditionnement extérieur, femme enceinte, valproate de sodium, effet tératogène et effet foetotoxique.

Résumé : Le pictogramme « grossesse » est une nouvelle réglementation pharmaceutique mise en place le 17 octobre 2017, afin de mettre en avant les médicaments présentant un risque lié à leurs utilisations au cours de la grossesse. L'objectif de cette thèse est de démontrer comment les cas avérés de malformations et de troubles de développement du valproate, ont entraîné la mise en œuvre de ces pictogrammes. Puis de montrer l'élaboration des textes de loi en collaboration entre les laboratoires pharmaceutiques et les autorités françaises dans un objectif de garantir et préserver l'état de santé publique.

Membres du jury :

Président : SERGHERAERT Eric, Professeur des Universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Assesseurs : LEHMANN Hélène, Maître de Conférences, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

DUBLY Delphine, Pharmacien Enregistrement Européen, Laboratoires Novartis Pharmaceuticals