

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 2 décembre 2020
Par Mme CHIKHI Houria**

Prescription et délivrance des médicaments évalués
comme dangereux chez la femme en âge de procréer

Membres du jury :

Président : M. Bernard GRESSIER, Professeur de pharmacologie à la Faculté de pharmacie de Lille, Praticien hospitalier au centre hospitalier d'Armentières

Directeur, conseiller de thèse : M. Kpakpaga Nicolas KAMBIA, Maître de Conférences en pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Mme Bouchra RAJRAJI, Docteur en pharmacie, titulaire d'une officine à Wattignies



Faculté de Pharmacie 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 de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle

M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
------	-----	--------	-------------

M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique

M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie

M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie 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

Mr Gressier, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse et pour le temps que vous m'avez accordé pour l'évaluation de mon travail.

Mr Kambia, je vous remercie de m'avoir accompagnée durant tout ce travail. Merci pour votre bienveillance, et pour tout le temps que vous m'avez consacré afin de me conseiller au mieux. Je vous en suis très reconnaissante.

Mme Rajaji, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, de m'avoir accueillie et accompagnée durant tous mes stages au sein de votre officine, merci pour votre confiance et pour tous vos précieux conseils.

Je voudrais remercier mes parents, vous n'avez cessé de m'encourager depuis le début de ma vie scolaire, vous avez toujours été là pour moi et cru en moi, vous m'avez poussée à dépasser mes limites... cette thèse est le fruit de toutes ces années d'études... nous y sommes...et je vous la dédie.

Merci à Amane, mon petit cœur, tu t'es si bien occupé de moi ces derniers mois, me voyant travailler d'arrache-pied, tu as été mon petit rayon de soleil et mon moteur, tu m'as dit que tu étais fier de moi, c'est mon plus beau cadeau.

Merci à mes frères et sœurs, à Djamel, Sid, Fat, Mourad, et Hou, de m'avoir encouragée dès le départ et durant toutes mes années études. Ce n'était pas toujours facile mais grâce à vous, à votre soutien, à vos encouragements et vos conseils, j'y suis parvenue, un grand merci !

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	18
LISTE DES FIGURES	20
LISTE DES TABLEAUX	21
LISTE DES ANNEXES	23
INTRODUCTION	24
PARTIE 1 :	25
Généralités	25
I. Historique	26
A. Historique : Thalidomide® et Distillbène® à l'origine de la prise de conscience de la nécessité d'une surveillance médicamenteuse	26
1. Histoire du Thalidomide®	26
2. Le cas de Distillbène®	27
II. Embryologie et risques médicamenteux	27
A. Les deux périodes de développement	27
B. Les malformations à la naissance	28
C. Epidémiologie	28
D. Les risques médicamenteux	28
1. Le risque médicamenteux	28
2. Les risques liés à la période d'exposition au médicament	29
3. Les risques inhérents au médicament pendant la grossesse	30
E. Focus sur la période à risques de malformations : l'organogenèse	31
1. Classification des risques selon l'ANSM	32
2. Les médicaments tératogènes selon le site du VIDAL	32
3. Classification des médicaments selon le CRAT	33
III. Les conditions de prescription particulières	35
A. La femme en âge de procréer	35
B. Médicaments soumis à prescription restreinte	35
C. Le plan de gestion de risque	35
1. Les mesures additionnelles de réduction du risque.....	36
2. Le programme de prévention des grossesses (PPG)	37
D. Liste des médicaments présentant un PPG.....	37
1. Les immunosuppresseurs.....	37
2. Les agents antinéoplasiques.....	38

3. Autres	38
PARTIE 2 :	39
Les médicaments classés comme dangereux selon le CRAT et disposant d'un PPG	39
I. Thalidomide	40
1. Classe pharmacothérapeutique	40
2. Spécialité et dosage.....	40
3. Indications	40
4. Mécanisme d'action	40
5. Effets indésirables connus.....	40
6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte	41
7. Evolution des informations disponibles auprès des PS et des patients	42
8. Conditions de prescription et de délivrance chez la femme en âge de procréer	42
9. Lors de la délivrance du médicament par le pharmacien	44
10. En cas de suspicion de grossesse	44
II. Le Valproate et ses dérivés	44
1. Classe pharmacothérapeutique	44
2. Spécialités et dosages.....	44
3. Indications	45
4. Mécanisme d'action	45
5. Effets indésirables connus.....	45
6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte	46
7. Evolution des informations disponibles auprès des PS et des patients	47
8. Conditions de prescription et de délivrance chez la femme en âge de procréer	49
9. Lors de la délivrance du médicament par le pharmacien	49
10. En cas de suspicion de grossesse	50
III. Les rétinoïdes	50
A. Isotrétinoïne	50
1. Classe pharmacothérapeutique	50
2. Spécialités et dosages.....	51
3. Indications	51
4. Mécanisme d'action	51
5. Effets indésirables connus.....	51
6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte	52
7. Evolution des informations disponibles auprès des PS et des patients	52
8. Conditions de prescription et de délivrance chez la femme en âge de procréer	53
9. Lors de la délivrance du médicament par le pharmacien	54
10. En cas de suspicion de grossesse	55

B.	Acitrétine	55
1.	Classe pharmacothérapeutique	55
2.	Spécialités et dosages.....	55
3.	Indications	55
4.	Effets indésirables connus.....	55
5.	Mécanisme d'action	56
6.	Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte	56
7.	Evolution des informations disponibles auprès des PS et des patients	57
8.	Conditions de prescription et de délivrance chez la femme en âge de procréer	57
9.	Lors de la délivrance du médicament par le pharmacien	59
10.	En cas de suspicion de grossesse	59
C.	L'alitrétinoïne	60
1.	Classe pharmacothérapeutique	60
2.	Spécialités et dosages.....	60
3.	Indications	60
4.	Mécanisme d'action	60
5.	Effets indésirables connus.....	60
6.	Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte	61
7.	Evolution des informations disponibles auprès des PS et des patients	61
8.	Conditions de prescription et de délivrance chez la femme en âge de procréer	62
9.	Lors de la délivrance du médicament par le pharmacien	63
10.	En cas de suspicion de grossesse	63
D.	Récapitulatif concernant les rétinoïdes.....	64
E.	Le traitement local par un rétinoïde	66
1.	Les médicaments concernés	66
2.	Indications	66
IV.	Mycophénolate	67
1.	Classe pharmacothérapeutique	67
2.	Spécialités et dosages.....	67
3.	Indications	67
4.	Mécanisme d'action	67
5.	Effets Indésirables connus.....	68
6.	Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte	68
7.	Evolution des informations disponibles auprès des PS et des patients	70
8.	Conditions de prescription et de délivrance chez la femme en âge de procréer	71
9.	Lors de la délivrance du médicament par le pharmacien	72
10.	En cas de suspicion de grossesse	72
PARTIE 3 :	74

Les médicaments à PGR sans PPG	74
I. Anticoagulants oraux, notamment les AVK	75
1. Classe pharmacothérapeutique	75
2. Spécialités et dosages.....	75
3. Indications	75
4. Mécanisme d'action	75
5. Effets indésirables connus.....	76
6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte	76
7. Le PGR.....	78
8. Evolution des informations disponibles auprès des PS et des patients.....	78
9. Pendant la grossesse	80
II. Les antimétabolites	81
A. Méthotrexate	81
1. Classe pharmacothérapeutique	81
2. Spécialités et dosages.....	81
3. Indications	81
4. Mécanisme d'action	82
5. Effets indésirables connus.....	82
6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte	83
7. Documentation disponible auprès de la femme en âge de procréer	84
B. Cyclophosphamide	86
1. Classe pharmacothérapeutique	86
2. Spécialités et dosages.....	86
3. Indications	86
4. Mécanisme d'action	87
5. Effets indésirables connus.....	87
6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte	87
7. Découverte d'une grossesse au cours du traitement	88
III. Lithium	88
1. Classe pharmacothérapeutique	88
2. Spécialités et dosages.....	88
3. Indications	88
4. Mécanisme d'action	89
5. Effets indésirables connus.....	89
6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte	89
7. Informations disponibles.....	89
8. En cas de suspicion d'une grossesse au cours du traitement	90

IV.	Carbimazole / thiamazole	90
1.	Classe pharmacothérapeutique	90
2.	Spécialités et dosages.....	90
3.	Indications	91
4.	Effets indésirables connus.....	91
5.	Mécanisme d'action	91
6.	Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte	91
7.	Evolution des informations disponibles auprès des PS et des patients	92
8.	Documentation disponible	93
9.	En cas de découverte d'une grossesse.....	93
V.	Les antiépileptiques	94
A.	Carbamazépine	94
1.	Classe pharmacothérapeutique	94
2.	Spécialités et dosages.....	94
3.	Indications	94
4.	Mécanisme d'action	94
5.	Effets indésirables connus.....	94
6.	Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte	95
7.	En cas de suspicion de grossesse durant le traitement	95
B.	Phénobarbital et apparentés	96
1.	Classe pharmacothérapeutique	96
2.	Spécialités et dosages.....	96
3.	Indications	96
4.	Mécanisme d'action	96
5.	Effets indésirables	96
6.	Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte	97
7.	En cas de suspicion de grossesse au cours du traitement	97
C.	Primidone	98
1.	Classe pharmacothérapeutique	98
2.	Spécialité et dosage.....	98
3.	Indications	98
4.	Mécanisme d'action	98
5.	Effets indésirables	98
6.	Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte	98
7.	En cas de suspicion de grossesse	99
D.	Topiramate	99
1.	Classe pharmacothérapeutique	99
2.	Spécialités et dosages.....	99

3. Indications	100
4. Mécanisme d'action	100
5. Effets indésirables connus.....	100
6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte	100
E. Evolution des informations pour les antiépileptiques	101
1. Evolution des informations disponibles auprès des PS et des patients	101
2. Documentation disponible.....	102
PARTIE 4 :	103
Vers une nouvelle harmonisation des recommandations	103
A. Une constante évolution des données	104
B. Les pictogrammes « grossesse »	105
C. La cellule reproduction, grossesse - allaitement	106
D. Une évolution prochaine pour les antiépileptiques	106
E. Le nouveau registre national	108
F. Le Projet metaPreg	110
CONCLUSION	111
ANNEXES	113
BIBLIOGRAPHIE	128

LISTE DES ABREVIATIONS

- AFA** : Association François AuPetit
- AFTN** : Anomalies de Fermeture du Tube Neural
- ALAT** : Alanine aminotransférase
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- APESAC** : Association d'Aide aux Parents d'Enfants Souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant
- ASAT** : Aspartate aminotransférase
- ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- AVK** : Antivitamine K / Anticoagulants oraux
- CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- CI** : Contre-indiqué / Contre-indication
- CDP** : Conditions de Prescription
- CPD** : Conditions de Prescription et de Délivrance
- CNAMTS** : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
- CRAT** : Centre de Référence des Agents Tératogènes
- CRPV** : Centre Régional de Pharmacovigilance
- CSST** : Comités Scientifiques Spécialisés Temporaires
- EFEMERIS** : Evaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leurs RISques
- EMA** : European Medicines Agency, (Agence Européenne des Médicaments)
- GABA** : Gamma-aminobutyrique
- GETAID** : Groupe d'étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif
- GrPso** : Groupe français de Recherche sur le Psoriasis
- INSERM** : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
- MARR** : Mesures Additionnelles de Réduction du Risque
- MICI** : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales
- MTX** : Méthotrexate
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- PE** : Précaution d'emploi
- PPG** : Programme de Prévention des Grossesses
- PGR** : Plan de Gestion de Risques

POMME : PrescriptiOn Médicaments Mères Enfants
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PS : Professionnel de Santé
RAR : Récepteur de l'Acide Rétinoïque
RCH : Rectocolite hémorragique
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
REGARDS : REproduction Gestation And Risk of DrugS
SNC : Système Nerveux Central
T4 : Thyroxine
TG : Test de Grossesse
TNF- α : Tumor Necrosis Factor-alpha
TSH : thyroid-stimulating hormone

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Risque médicamenteux en fonction du terme de la grossesse	29
Figure 2 : Périodes à risque d'apparition de malformations congénitales	31
Figure 3 : Photographie d'un cas de phocomélie.....	42
Figure 4 : Dymorphies faciales caractéristiques d'un enfant ayant été exposé in utero au valproate	46
Figure 5 : Vue latérale d'un nouveau-né de 3 jours dont la mère a reçu une greffe rénale et a consommé par inadvertance du mycophenolate durant les 8 premières semaines de grossesse.....	69
Figure 6 : Vue frontale de ce même nouveau-né.....	69
Figure 7 : Carnet d'information et de suivi du traitement par AVK (2009).....	79
Figure 8 : Carnet d'information et de suivi du traitement par AVK (2018).....	80
Figure 9 : Méthotrexate, modalités de prise des comprimés	84
Figure 10 : Antiépileptiques et grossesse : Informations patientes.....	102
Figure 11 : Pictogrammes Grossesse "danger" et "interdit".....	105

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les médicaments tératogènes puissants	33
Tableau 2 : Les médicaments tératogènes selon le CRAT	34
Tableau 3 : Evolution des informations disponibles auprès des professionnels de santé (PS) et des patients	42
Tableau 4 : Conditions de prescription et de délivrance du thalidomide chez la femme en âge de procréer	43
Tableau 5 : Evolution des informations disponibles concernant le valproate auprès des PS et des patients.....	47
Tableau 6 : Conditions de prescription et de délivrance du valproate chez la femme en âge de procréer	49
Tableau 7 : Evolution des informations disponibles concernant l'isotrétinoïne auprès des PS et des patients.....	52
Tableau 8 : Conditions de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne chez la femme en âge de procréer	53
Tableau 9 : Evolution des informations disponibles concernant l'acitrétine auprès des PS et des patients	57
Tableau 10 : Conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine chez la femme en âge de procréer	58
Tableau 11 : Evolution des informations disponibles concernant l'alitrétinoïne auprès des PS et des patients.....	61
Tableau 12 : Conditions de prescription et de délivrance de l'alitrétinoïne chez la femme en âge de procréer	62
Tableau 13 : Restrictions de prescription concernant les rétinoïdes ⁽⁵⁸⁾	64
Tableau 14 : Liste des points à vérifier avant la prescription et la délivrance d'un rétinoïde chez la femme en âge de procréer	65
Tableau 15 : Rétinoïdes à usage topique : Evolution des informations.....	66
Tableau 16 : Evolution des informations disponibles concernant le mycophénolate auprès des PS et des patients.....	70
Tableau 17 : Conditions de prescription et de délivrance du mycophénolate chez la femme en âge de procréer	71
Tableau 18 : Evolutions des informations disponibles concernant les AVK, auprès des PS et des patients.....	77
Tableau 19 : Evolution des informations disponibles concernant le carbimazole auprès des PS et des patients.....	92
Tableau 20 : Evolution des informations disponibles concernant les antiépileptiques auprès des PS et des patients.....	101
Tableau 21 : Médicaments dont des mesures concernant le risque de malformations ont été mises à jour récemment	104

Tableau 22 : Hiérarchisation du risque malformatif des antiépileptiques 107

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Carnet patient du thalidomide	114
Annexe 2 : Accord de soin du thalidomide.....	116
Annexe 3 : Carte patiente du valproate	117
Annexe 4 : Accord de soin du valproate	118
Annexe 5 : Carte patiente de l'isotrétinoïne	120
Annexe 6 : Carte patiente de l'acitrétine	122
Annexe 7 : Carte patiente de l'alitrétinoïne	125
Annexe 8 : Accord de soin du mycophénolate.....	127

INTRODUCTION ^(1, 2)

Ces dernières années, certains médicaments ont beaucoup fait parler d'eux à travers les médias. Nous pensons tout de suite à « l'affaire Dépakine® » ...

« Comment un médicament destiné à soigner, à guérir peut-il aboutir à la naissance d'un enfant souffrant de malformations ? N'existe-il pas un système de prévention, de surveillance de la femme enceinte afin d'éviter cela ? » Ce sont des questions que beaucoup de patients se sont posées...

Les professionnels de santé prescrivant des traitements aux femmes enceintes ou pouvant le devenir, se questionnent également, particulièrement lorsqu'en prescrivant les traitements, ils se retrouvent souvent démunis quant à l'information à donner aux patientes.

En effet, l'évaluation des risques liés à la prise de médicaments pendant la grossesse se heurte à l'absence presque complète d'essais cliniques et à l'insuffisance des données épidémiologiques.

Pour répondre à cette problématique, en 1975, Le Centre de Référence sur les Agents tératogène (CRAT) a été fondé. Organisme innovant, Il s'agit du premier organisme national et international consacré spécifiquement aux médicaments chez la femme enceinte.

Son site internet est accessible à tous et son objectif est d'informer et de conseiller les professionnels de santé.

Sur son site internet, le CRAT a répertorié une liste de médicaments présentés comme « dangereux » chez la femme en âge de procréer. On y retrouve des médicaments tératogènes et fœtotoxiques.

Nous allons détailler ici les risques des médicaments tératogènes chez la femme en âge de procréer et préciser leurs conditions de prescriptions et de délivrance spécifiques afin de surveiller et de réduire ces risques.

Le cas récent de Dépakine® a-t-il bouleversé les conditions de prescriptions et de délivrances ? Nous verrons ainsi les perspectives d'évolution.

PARTIE 1 :
Généralités

I. Historique

A. Historique : Thalidomide® et Distillbène® à l'origine de la prise de conscience de la nécessité d'une surveillance médicamenteuse ^(3, 4)

1. Histoire du Thalidomide®

Le cas de Dépakine® étant le cas le plus récent, remontons tout d'abord à deux cas historiques de médicaments ayant causé des malformations chez les nouveau-nés, celui du Thalidomide® et de Distillbène®.

En 1956, le thalidomide fut commercialisé en Allemagne comme antitussif (Grippex®) puis antiémétique (Contergan®), après des tests chez les rongeurs. Il a été commercialisé dans de nombreux pays, sauf en France.

Le Thalidomide® a connu un vrai succès commercial jusqu'à ce que ce médicament soit soupçonné de déclencher des névrites sévères.

Des cas de bébés atteints de phocomélie, c'est-à-dire atteints d'agénésie des membres supérieurs ou inférieurs, ont été décrits et mis tout d'abord mis sur le compte des essais nucléaires.

Ce nombre d'anomalies qui pouvaient survenir en dehors de tout contexte médicamenteux paraissait plus important que ce qui était naturellement attendu.

En 1961, le lien de causalité fut mis en évidence et environ 12.000 à 20.000 cas de tératogénicité furent établis.

Ce drame a ainsi montré qu'on ne pouvait pas s'appuyer sur la simple surveillance des médecins, qu'un véritable outil était nécessaire pour assurer la sécurité d'utilisation des médicaments afin d'analyser leurs potentiels effets indésirables.

C'est ainsi que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) mit en place un système de **pharmacovigilance**.

2. Le cas de Distillbène®

Quelques années plus tard est survenu « l'affaire du diéthylstilbestrol », commercialisé sous le nom de Distillbène®, œstrogène non stéroïdien, indiqué pour éviter les avortements spontanés chez la femme enceinte.

Il fut utilisé à partir de 1948 et ce n'est qu'en 1971 que des auteurs américains ont mis en évidence le lien de causalité entre la prise de Distillbène® par la mère durant la grossesse et la survenue de cancers génitaux chez les filles nées de ces grossesses exposées.

Ce type de cancer est inhabituel pour cette tranche d'âge (filles âgées de 19 ans en moyenne), d'autres complications ont été notées telles que des malformations utérines, l'altération de la fécondité et même des anomalies de l'appareil génital chez le garçon.

Ce drame apporte un nouvel élément pour la pharmacovigilance, en effet, les effets indésirables peuvent survenir dans la génération suivante et plusieurs années après l'exposition avec la substance médicamenteuse.

La mise en place d'un système de pharmacovigilance systématique et durable ne pouvait être donc qu'être comprise par tous.

II. Embryologie et risques médicamenteux ⁽⁵⁾

A. Les deux périodes de développement

La grossesse est un état physiologique chez la femme en âge de procréer que l'on divise en deux périodes de développement :

La période embryonnaire : elle correspond aux trois premiers mois de grossesse, durant cette période, l'ébauche de tous les organes est mise en place.

La période fœtale, après le premier trimestre : au cours de cette période, l'embryon se développe et les organes acquièrent une maturité fonctionnelle et histologique.

B. Les malformations à la naissance ⁽⁶⁾

Selon l'OMS, les malformations congénitales se définissent ainsi :

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

C. Epidémiologie ⁽⁷⁾

2 à 4% des nouveau-nés présentent une malformation mineure ou majeure. Dans deux tiers des cas l'étiologie est inconnue.

Les causes médicamenteuses représenteraient 4 à 5% des cas.

D. Les risques médicamenteux

1. Le risque médicamenteux ^(7, 8)

Selon un groupe de chercheurs, les femmes enceintes françaises seraient les plus grandes consommatrices de médicaments à travers le monde et se voient prescrire en moyenne, près d'une dizaine de médicaments durant leur grossesse. (Période analysée : 2011-2014).

Or, durant la grossesse, tous les médicaments pris par la mère passent dans la circulation fœtale, à l'exception de l'insuline et l'héparine puisque ayant un poids moléculaire élevé.

En effet, l'évolution des connaissances physiologiques et pharmacologiques ont conduit à l'abandon du terme « barrière » associé au placenta, qui est désormais qualifié de zone d'échange entre la mère et le bébé à naître.

Le médicament, atteignant ainsi la circulation du fœtus, peut potentiellement présenter des risques pour son développement, pouvant être liés à deux facteurs :

- Les risques liés à la période d'exposition au médicament,
- Les risques liés au médicament lui-même.

2. Les risques liés à la période d'exposition au médicament ⁽⁹⁻¹²⁾

Les deux périodes de développement citées précédemment ne sont pas équivalentes en termes de risques malformatifs.

En effet, la période du 13^{ème} au 56^{ème} jour correspond à la période où le risque malformatif est le plus important car il s'agit de l'organogénèse.

La période d'exposition, quant à elle, ne correspond pas seulement à la période pendant laquelle le médicament a été consommé. En effet, il faut tenir compte de la pharmacocinétique du médicament, car un médicament arrêté n'est pas encore totalement éliminé de l'organisme.

Ainsi, la période d'exposition peut être grossièrement calculée en utilisant la formule suivante : **Période d'exposition = période de prise + 7 temps de demi-vie d'élimination.**

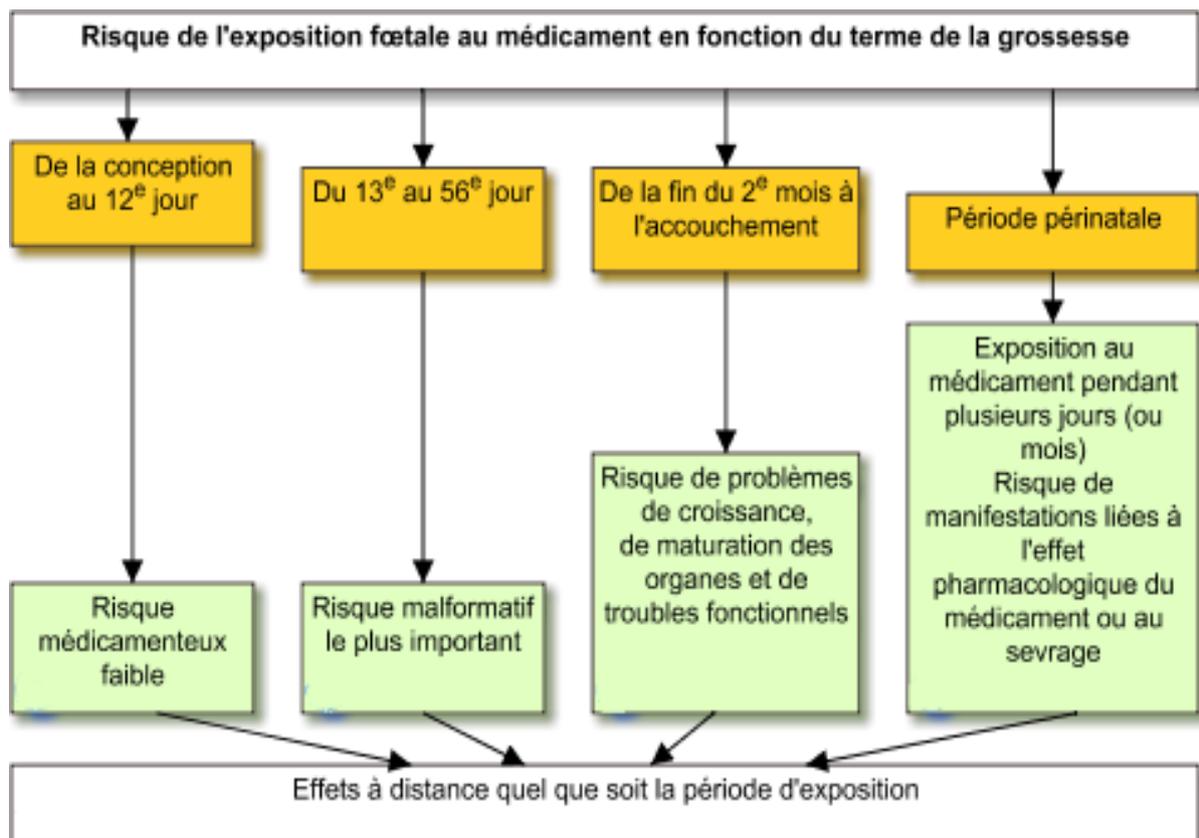


Figure 1 : Risque médicamenteux en fonction du terme de la grossesse ⁽¹¹⁾

3. Les risques inhérents au médicament pendant la grossesse (13, 14)

Chaque médicament utilisé chez la femme enceinte a un effet différent sur la formation et la maturation du fœtus, certains n'ont pas d'effet ou alors ils sont encore inconnus.

D'autres médicaments sont dits dangereux pendant la grossesse car ils peuvent avoir des effets tératogènes, mais également fœtotoxiques, néonataux, ou des effets à distance de la naissance.

Les effets tératogènes (malformatifs) se traduisent par la survenue de malformations chez l'embryon lors de son développement. Ces effets sont principalement liés aux expositions en début de grossesse (la période pendant laquelle le risque est maximal correspond au premier trimestre de la grossesse).

Les effets fœto-toxiques se traduisent par un retentissement fœtal ou néonatal à type d'atteinte de la croissance, ou de la maturation histologique ou la fonction des organes en place (la période pendant laquelle le risque est maximal débute au deuxième trimestre de la grossesse).

Les effets néonataux sont liés le plus souvent à des expositions survenues en fin de grossesse ou pendant l'accouchement.

Les effets à distance de la naissance sont des effets délétères diagnostiqués chez l'enfant à distance de la naissance (par exemple : troubles cognitifs, troubles du comportement, troubles survenant à la seconde génération...). Ce risque concerne toute la grossesse (quel que soit le trimestre).

Nous nous focaliserons sur les **effets malformatifs**. Il existe différentes malformations telles que l'atteinte du SNC ou cardiovasculaire par exemple.

Tous les médicaments ayant des effets tératogènes ne présentent pas tous les mêmes effets malformatifs sur le bébé à naître. Comment donc expliquer que ces médicaments peuvent potentiellement provoquer la malformation d'organes en particulier ?

E. Focus sur la période à risques de malformations : l'organogenèse (9-13)

Durant cette phase de l'organogenèse, chacun des organes se met en place rapidement en fonction d'un « calendrier » bien précis.

Et chacun de ces organes présente une phase de sensibilité maximale aux agents toxiques :

- Du 20^{ème} au 40^{ème} jour pour le système nerveux central (SNC).
- Du 15^{ème} au 25^{ème} jour pour le cœur.
- Du 24^{ème} au 36^{ème} jour pour les membres.

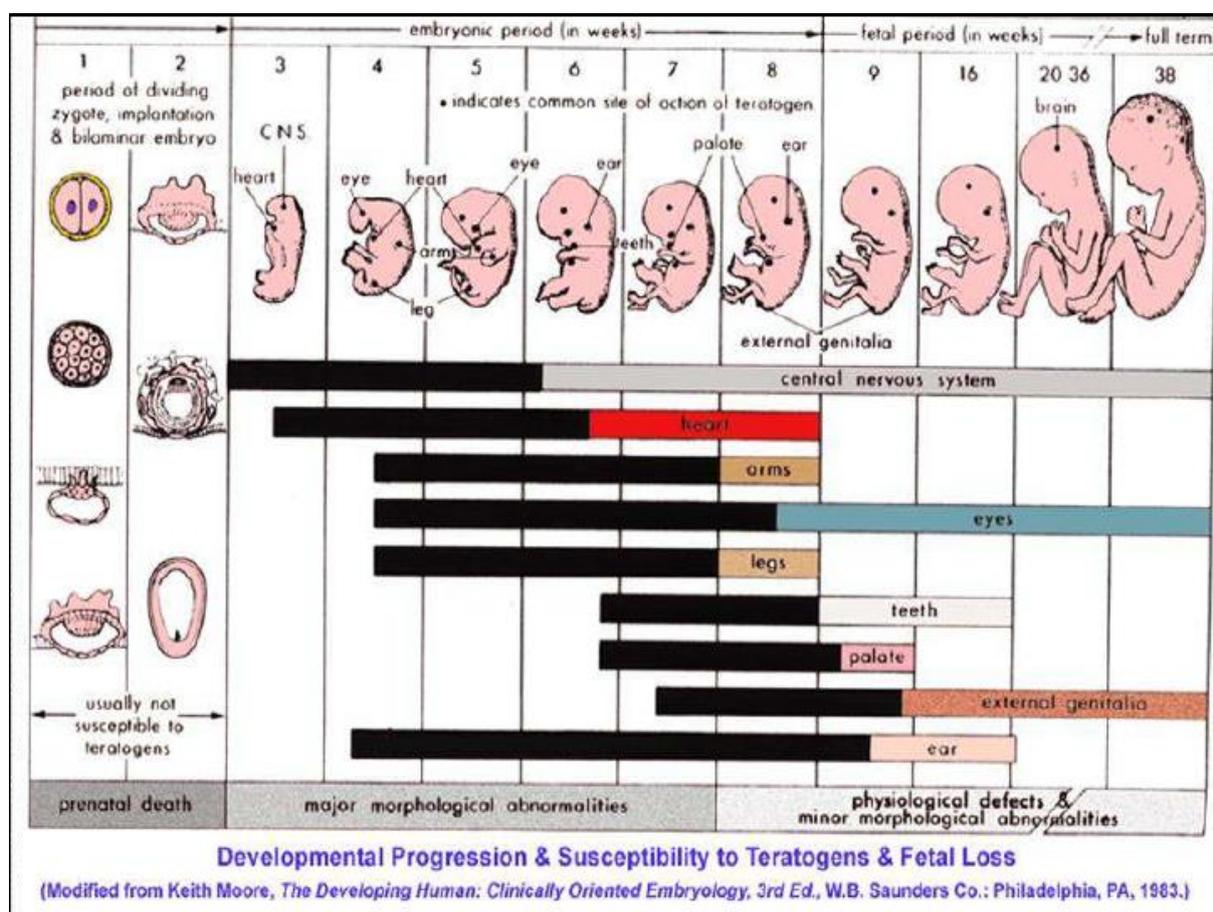


Figure 2 : Périodes à risque d'apparition de malformations congénitales (12)

Une substance tératogène ne peut plus interférer avec la mise en place d'un organe si celle-ci a déjà eu lieu.

Par exemple, un médicament responsable d'anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) n'aura pas de conséquence sur cette malformation, s'il est administré après sa fermeture (29^{ème} jour post-conceptionnel). De même, le risque d'AFTN ne sera pas augmenté, par comparaison à celui de la

population générale, si l'exposition au médicament (en prenant compte de sa demi-vie d'élimination), a été arrêtée avant le début de l'organogenèse du SNC (15^{ème} jour post-conceptionnel).

C'est ainsi que nous pouvons expliquer les différentes malformations possibles suite à la prise de telle molécule tératogène sur une période donnée de la grossesse.

1. Classification des risques selon l'ANSM ⁽¹⁵⁾

Un groupe de travail constitué d'experts a évalué les effets des médicaments sur la reproduction et a ainsi défini un niveau de conduite à tenir pendant la grossesse. Pour ce faire, deux types de données ont été intégrés :

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

Ce groupe de travail a pu proposer 6 niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse :

- contre-indication,
- mention « ne doit pas être utilisé sauf »,
- utilisation déconseillée,
- mention « à éviter par prudence »,
- utilisation envisageable,
- utilisation possible.

2. Les médicaments tératogènes selon le site du VIDAL ⁽¹¹⁾

Le site du Vidal « www.vidal.fr » a répertorié un certain nombre de médicaments dits tératogènes, que voici :

- Thalidomide
- Lénalinomide
- Isotrétinoïne/ Alitrétinoïne/ Acitrétine
- Mycophénolate
- Valproate de Sodium

- Lithium
- Carbamazépine
- Phénytoïne
- Les antivitamines K (AVK)
- Méthotrexate
- Acétazolamide
- Sulfaméthoxazole/ triméthoprim
- Fingolimod

Parmi les médicaments tératogènes, certains sont qualifiés de tératogènes puissants, c'est-à-dire que la fréquence de malformations est élevée et est supérieure à **20%**. (Voir tableau ci-après).

Tableau 1 : Les médicaments tératogènes puissants ^(11, 22, 48, 66)

Molécules	Taux de malformation
Thalidomide	30%
Mycophénolate	23 à 27% (4 à 5% pour les autres immunosuppresseurs) et 2 à 3% dans la population générale
Rétinoïdes	20 à 30% de conséquences chez les femmes exposées

3. Classification des médicaments selon le CRAT ⁽¹⁶⁾

Sur le site du CRAT, on retrouve une rubrique « *Médicaments dangereux* » dans laquelle figure une liste de médicaments : les médicaments tératogènes et fœto-toxiques. Cependant, cette liste est légèrement différente de celle du VIDAL.

Le CRAT étant la référence comme son nom l'indique, nous avons donc choisi de détailler les médicaments dits tératogènes que l'on retrouve sur leur site internet.

En effet, le CRAT les divise en deux catégories en fonction de la période de la grossesse à partir de laquelle le médicament est à proscrire.

La première catégorie concerne les médicaments à proscrire pendant au moins les deux premiers mois de grossesse ; La deuxième catégorie regroupe les

médicaments tératogènes utilisables pendant la grossesse, en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre.

Tableau 2 : Les médicaments tératogènes selon le CRAT

Médicaments tératogènes à proscrire pendant au moins les 2 premiers mois de grossesse, et si possible au-delà, sauf indication exceptionnelle	Médicaments tératogènes utilisables en cours de grossesse en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre
Acide valproïque (Dépakine®, Dépamide®, Dépakote®, Micropakine®)	Lithium (Téralithe®)
Acitrétine (Soriatane®)	Carbimazole/ thiamazole (Néomercazole®, Thyrozol®)
Diéthylstilbestrol (Distilbène®)	Anticoagulants oraux (AVK) : <ul style="list-style-type: none"> • Warfarine (Coumadine®) • Acénocoumarol (Sintrom®) • Fluindione (Préviscan®)
Isotrétinoïne par voie orale : (Concracné®, Curacné®, Procuta®) et autres rétinoïdes oraux : (alitrétinoïne - Toctino®)	Certains antiépileptiques : <ul style="list-style-type: none"> • Carbamazépine (Tégrétol®) • Phénobarbital et apparentés (Gardéнал®, Primidone®) • Topiramate (Epitomax®)
Misoprostol (Gymiso®, Misoone®)	
Mycophénolate (Cellcept®, Myfortic®)	
Thalidomide	
Testostérone et danazol (Danatrol®) (effet uniquement sur les fœtus féminins)	
Antimitotiques, par exemple : <ul style="list-style-type: none"> • Méthotrexate • Cyclophosphamide 	

Ces médicaments sont donc dangereux pour la femme en âge de procréer en raison du risque potentiel pour le développement de l'enfant à naître en cas de survenue d'une grossesse.

Cela étant, des moyens ont été mis en place pour prévenir et surveiller ce risque lors de la prescription et la délivrance de ces médicaments chez la patiente en âge de procréer.

III. Les conditions de prescription particulières

A. La femme en âge de procréer ⁽¹⁷⁾

Il s'agit de la femme en période d'activité génitale (c'est-à-dire de la ménarche à la ménopause).

Toute femme en âge de procréer est donc considérée comme potentiellement enceinte ou pouvant le devenir.

B. Médicaments soumis à prescription restreinte ⁽¹⁸⁾

Selon le décret n° 2004-546 du 15 juin 2004 relatif aux « *catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente de médicaments au public par certains établissements de santé* », il existe cinq types de catégories :

- Les médicaments réservés à l'usage hospitalier ;
- Les médicaments à prescription hospitalière ;
- Les médicaments à prescription initiale hospitalière ;
- Les médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes ;
- Les médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

La prescription restreinte dont cette thèse fait l'objet correspond à la cinquième catégorie « *Médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement* ».

Dans cette catégorie, les médicaments sont soumis à prescription restreinte dans le sens où celle-ci est subordonnée à la réalisation d'examen périodiques par le patient.

C. Le plan de gestion de risque ⁽¹⁹⁾

Mis en place dès 2005, les plans de gestion de risque (PGR) font partie du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et participent au renforcement de la surveillance des médicaments.

Un PGR est requis pour tout médicament contenant une nouvelle substance active. Il peut aussi être mis en place après la commercialisation du produit si des changements significatifs interviennent (nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication) ou si un risque important a été identifié après la mise sur le marché.

Il implique, si besoin, des mesures complémentaires aux activités de routine, comme :

- Une pharmacovigilance renforcée des risques mis en évidence dans le PGR,
- Des études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou des études d'utilisation,
- **Des mesures de minimisation du risque** (documents d'information pour les professionnels de santé ou les patients).

1. Les mesures additionnelles de réduction du risque

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice regroupent les informations du médicament destinées pour l'un aux professionnels de santé (PS) et pour l'autre aux patients.

Avec le conditionnement du médicament et l'instauration de conditions de prescription (CDP), toutes ces mesures visent à encadrer le bon usage du médicament.

Lorsqu'elles semblent insuffisantes pour assurer un usage sûr et efficace, des mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) peuvent être mises en œuvre.

L'objectif des MARR est de prévenir ou réduire la probabilité de survenue d'effets indésirables, leur gravité et/ou l'impact sur le patient. Ce sont :

- Les lettres aux professionnels de santé,
- Les documents d'information, pour les professionnels de santé et/ou les patients, sur divers supports : lettres, guides, check-list, brochures, cartes-patients, diaporamas de formation,
- Les programmes d'accès restreint : distribution contrôlée, **programme de prévention des grossesses...**

2. Le programme de prévention des grossesses (PPG) ⁽²⁰⁾

Ce dernier nous intéressera particulièrement puisqu'il s'agit d'un ensemble de mesures de minimisation des risques intégré au PGR de médicaments contre-indiqués (CI) chez la femme enceinte.

Ces mesures sont mises en place car le médicament présente un risque tératogène et/ou fœto-toxique important. L'objectif étant d'éviter une grossesse lors de la durée du traitement.

Ce PPG est mis en place par le laboratoire pharmaceutique qui commercialise le médicament à risque, en concertation avec les autorités de santé. Il s'agit d'un ensemble de documents et de mesures communiqués aux professionnels de santé et qui peuvent être de type :

- Brochure d'information sur la contraception,
- Carnet patient,
- Formulaire d'accord de soins et de contraception pour les patient(e)s,
- Formulaire de déclaration de grossesse,
- Brochures destinées aux médecins et aux pharmaciens.

D. Liste des médicaments présentant un PPG

Peu de molécules présentent un PPG : nous retrouvons 3 immunosuppresseurs, 2 agents antinéoplasiques, l'acide valproïque et ses dérivés, les dérivés des rétinoïdes ainsi que le mycophénolate.

1. Les immunosuppresseurs

Les 3 immunosuppresseurs concernés, sont tous soumis à la délivrance hospitalière, il s'agit du :

- Thalidomide®
- Lénalidomide (Revlimid®)
- Pomalidomide (Imnovid®)

2. Les agents antinéoplasiques

- Vismodégib (Erivedge®)
- Sonidégib (Odomzo®)

3. Autres

- Acide valproïque et dérivés
- Dérivés des rétinoïdes (isotrétinoïne, acitrétine, alitrétinoïne)
- Mycophénolate

PARTIE 2 :

Les médicaments classés comme dangereux selon le CRAT et disposant d'un PPG

La délivrance du thalidomide, du valproate et ses dérivés, des rétinoïdes ainsi que du mycophénolate est soumise à des conditions de prescription et de délivrance particulières chez la femme en âge de procréer.

I. Thalidomide ⁽²¹⁻²³⁾

Le Thalidomide® est le premier médicament à avoir été reconnu comme tératogène chez l'espèce humaine.

1. Classe pharmacothérapeutique

Antinéoplasique.

2. Spécialité et dosage

Thalidomide® Celgene 50 mg gél.

3. Indications

En association au melphalan et à la prednisone pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.

4. Mécanisme d'action

Le thalidomide présente des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et potentiellement antitumorales suggérées par l'inhibition de la production de TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alpha), à une intervention sur les molécules de surface impliquées dans la migration des leucocytes et à une activité anti-angiogénique.

5. Effets indésirables connus

- Tératogènes,
- Neutropénie, leucopénie, anémie, lymphopénie, thrombocytopénie,

- Neuropathie périphérique, tremblements, sensation vertigineuse, paresthésie, dysesthésie, somnolence,
- Constipation,
- Œdème périphérique

6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte

Le thalidomide est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, à moins que toutes les conditions du PPG ne soient remplies.

C'est un tératogène puissant, induisant une fréquence élevée (environ 30%) d'anomalies congénitales graves, potentiellement létales, telles que :

- Ectromélie (amélie, phocomélie, hémimélie) des membres supérieurs et/ou inférieurs,
- Microtie avec anomalie de l'orifice externe du conduit auditif (totale ou partielle),
- Lésions de l'oreille moyenne et interne (moins fréquentes),
- Lésions oculaires (anophtalmie, microophtalmie),
- Cardiopathie congénitale,
- Anomalies rénales.

D'autres anomalies moins fréquentes ont été également décrites. ⁽²²⁾



Figure 3 : Photographie d'un cas de phocomélie

Absence de segments intermédiaires des membres (humérus et/ou avant-bras, fémur et/ou jambe), avec présence de la portion distale (doigts/mains ou orteils/pieds), normale ou non. ⁽²³⁾

7. Evolution des informations disponibles auprès des PS et des patients ^(24, 25)

Tableau 3 : Evolution des informations disponibles auprès des professionnels de santé (PS) et des patients

1962	Retrait du marché du thalidomide
1997	Molécule disponible sous forme d'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) en France pour plusieurs affections
2003	Réutilisation en Europe dans le cadre d'une utilisation compassionnelle
2008	AMM européenne délivrée pour le traitement du myélome multiple
2009	Thalidomide disponible en France pour le myélome multiple, commercialisation accompagnée d'un PPG
2014	Plus de 4 ans après, l'ANSM présente les données de ce suivi renforcé : le PPG est respecté avec une bonne traçabilité. Aucune grossesse n'a été détectée chez les 641 femmes susceptibles de procréer traitées par le thalidomide.

8. Conditions de prescription et de délivrance chez la femme en âge de procréer ^(26, 27)

Ce médicament est soumis à la prescription hospitalière, il est soumis à la signature de l'accord de soin et de la contraception par la patiente.

Tableau 4 : Conditions de prescription et de délivrance du thalidomide chez la femme en âge de procréer

2008	AMM
2009	Mise en place d'un PPG
Accord de soin	<p>« Accord de soin et de contraception »</p> <p>Il existe 3 types d'accord de soins et de contraception :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celui destiné aux hommes, • celui destiné aux femmes en âge de procréer (Annexe 2), et • celui destiné aux femmes dans l'impossibilité de procréer.
1ère prescription	<p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang.</p> <p><u>Avant de débiter le traitement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Signature du formulaire d'accord de soin et de contraception, • Informations et remise du carnet patient, • Test de Grossesse (TG) le jour de la consultation ou dans les 3 jours précédents.
Délivrance	<p>Après vérification du carnet par le pharmacien : Vérification de la date de prescription, du TG négatif.</p> <p>Idéalement le TG, la prescription et la délivrance du médicament auront lieu le même jour. La délivrance devrait avoir lieu au plus tard 7 jours après la prescription.</p> <p>Le pharmacien doit noter la date de dispensation dans le carnet. La dispensation ne peut excéder un mois de traitement.</p>
Utilisation de la contraception	Contraception efficace au minimum 4 semaines avant le début du traitement, pendant le traitement puis pendant 4 semaines après l'arrêt.
Fréquence des TG	Avant, puis toutes les 4 semaines et 4 semaines après l'arrêt du traitement.
Brochure aux PS et aux patients	Guide d'information, carnet patient.
Carte patient	<p>Carnet patient délivré à l'initiation du traitement avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carte patient (A remplir par le médecin et à vérifier par le pharmacien), • Informations, • Accord de soin.
Autres	<ul style="list-style-type: none"> • Fiche de signalement d'une grossesse par le PS, • Compléter et remettre la fiche initiale de recueil de l'Observatoire (suivi de l'observatoire des prescriptions et des délivrances).

9. Lors de la délivrance du médicament par le pharmacien

La délivrance est effectuée au plus tard **7 jours** après la prescription et après avoir vérifié la date et le résultat du test de grossesse ; la date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet patient. **(Annexe 1)**.

Après la première délivrance, les délivrances suivantes doivent être accompagnées de l'envoi immédiat au laboratoire d'une copie du carnet patient complété en ce qui concerne la date et le résultat du test de grossesse mensuel.

10. En cas de suspicion de grossesse

En cas de survenue d'une grossesse chez une femme traitée par le thalidomide, le traitement doit être immédiatement arrêté et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil.

II. Le Valproate et ses dérivés (28-30, 40)

1. Classe pharmacothérapeutique

Antiépileptique, thymorégulateurs.

2. Spécialités et dosages

- Dépakine® (200 mg, 500 mg cp gastrorésis, 200 mg/ml sol buv, 400 mg/4 ml prép inj IV, 57,64 mg/ml sirop)
- Dépakine chrono® 500 mg cp pellic séc LP
- Dépakote® 250 mg et 500 mg cp gastrorésis
- Micropakine LP® 100 mg, 500 mg, 750 mg et 1000 mg glé LP, 250 mg glé LP en sachet-dose
- Dépamide® 300 mg cp pellic gastrorésis
- Génériques à base de valproate de sodium

3. Indications

En monothérapie ou en association, traitement des épilepsies partielles et généralisées et des troubles bipolaires.

4. Mécanisme d'action

Le valproate agit au niveau du système nerveux central (SNC). Deux types d'action sont suggérés, l'une directe et l'autre indirecte :

- Le premier effet est lié à sa concentration dans le plasma et dans le cerveau,
- Le second est quant à lui, lié, hypothétiquement, au taux de gamma-aminobutyrique (GABA), qui augmente après administration du valproate.

5. Effets indésirables connus

- **Malformations congénitales, troubles neurodéveloppementaux,**
- Affections hématologiques (anémie, thrombopénie...),
- Prise de poids,
- Affections du système nerveux : (tremblements, troubles extrapyramidaux, stupeur, convulsion, troubles de la mémoire, céphalées, nystagmus, sensations nauséuses ou vertigineuses,
- Pertes d'audition,
- Affections gastro-intestinales (nausées, vomissements, troubles gingivaux, stomatite, douleurs épigastriques, diarrhées),
- Incontinence urinaire,
- Chute des cheveux et des ongles,
- Hyponatrémie,
- Hémorragie,
- Hépatopathies,
- Irrégularités menstruelles,
- Etat confusionnel, hallucinations, agressivité, agitation, troubles de l'attention.

6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte

Le valproate est CI (contre-indiqué) :

Pendant la grossesse, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique appropriée ; Chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du PPG sont remplies. Il existe un risque important de malformations avec l'utilisation du valproate, en effet, l'incidence des malformations congénitales, en monothérapie est de **10.73%** (le taux chez la population générale allant de **2 à 3%**).

Les malformations les plus fréquentes sont :

- Les anomalies de fermeture du tube neural, (le plus souvent rencontré, de l'ordre de 2 à 3%),
- Des dysmorphies faciales,
- Des craniosténoses,
- Des malformations cardiaques, rénales et urogénitales, des malformations des membres, et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.



Figure 4 : Dysmorphies faciales caractéristiques d'un enfant ayant été exposé in utero au valproate ⁽²⁹⁻³¹⁾

Dans ces dysmorphies faciales caractéristiques on retrouve :

Une hypoplasie de l'étage moyen, des narines antéversées avec ensellure nasale large ou plate, des anomalies modérées des oreilles (oreilles bas implantées), un philtrum long et convexe, un épicanthus ainsi que des bosses frontales marquées et rapprochées.

L'utilisation du valproate au cours de la grossesse peut également mener à des troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés.

7. Evolution des informations disponibles auprès des PS et des patients ⁽³²⁻³⁸⁾

Tableau 5 : Evolution des informations disponibles concernant le valproate auprès des PS et des patients

1967	Obtention de l'AMM
1986	Premier RCP : La notice est concise : « Prévenir votre médecin si vous êtes enceinte ».
1997	Dans la notice, y est ajouté : « CONSULTER RAPIDEMENT VOTRE MEDECIN en cas de grossesse ou de désir de grossesse. Votre médecin jugera de l'utilité de poursuivre le traitement ». Mais la nature du risque n'y est pas précisée.
2006	Le valproate de sodium devient déconseillé en cas de grossesse. En France, la doctrine implicite en matière de notice est de ne pas alarmer les patientes par un message pouvant les conduire à arrêter leur traitement. Cela fait reposer l'entière charge de l'information sur les prescripteurs, parfois peu sensibilisés aux risques tératogènes.
2010	<u>Modification de la notice afin d'inclure une description sommaire des risques :</u> « 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 ».
2012	Création de l'APESAC, (Association des Parents d'Enfants souffrant du syndrome de l'Anti-Convulsivant) en France, par Marine Martin, lanceuse d'alerte, une mère épileptique de deux enfants ayant un handicap et ayant pris Dépakine® durant ses grossesses.
2014	Les associations de patients ont fait part de la nécessité d'une meilleure information des patientes, jugée insuffisamment assurée par les prescripteurs. Les associations de patients ont été réunies en <u>juin 2014</u> à l'EMA pour consultation.
2015	Le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) a pris note des préoccupations soulevées par les patientes concernant le manque de connaissance des risques associés à l'exposition in utero au valproate. Le PRAC a reconnu que des informations ciblées et appropriées à destination des professionnels de santé et des patients sont essentielles pour garantir une bonne compréhension des risques et que des supports appropriés doivent être mis en place. <u>Le PRAC a donc recommandé :</u> <ul style="list-style-type: none"> • De mettre en place une communication directe avec les professionnels de la santé, • De mettre en place des matériels éducatifs afin de mieux informer les professionnels de santé et les patients. (Cela comprend un guide du prescripteur, une brochure pour les patients permettant la compréhension des risques...).

	Une étude a également été imposée afin d'évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques et afin de caractériser davantage les schémas de prescription du valproate.
Février 2017	Mise à disposition d'une carte patiente à remettre systématiquement à la patiente ou son représentant.
Juillet 2017	Le Valproate devient contre-indiqué, dans l'indication « épisodes maniaques des troubles bipolaires ». Pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements et si toutes les conditions du PPG sont respectées.
Octobre 2017	L'ANSM, en collaboration avec l'Ordre des pharmaciens, a demandé à Sanofi de réaliser une étude pour s'assurer de la bonne application de ces conditions de prescription et de délivrance (CPD). Les résultats de l'étude montrent que les CPD ne sont pas suffisamment respectées.
2018	Le valproate devient contre-indiqué, dans l'indication « Epilepsie » : <ul style="list-style-type: none"> • Pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée, • Chez les femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements et si toutes les conditions du PPG sont respectées.
Novembre 2019	Les modalités de distribution de la carte patiente sont modifiées. Le pharmacien d'officine remettra la carte à la patiente lors de la dispensation du médicament, en la détachant ou en la retirant de la boîte. Ce nouveau format de la carte patiente, dont le contenu reste inchangé, remplace progressivement le précédent qui prévoyait que la carte soit remise séparément aux patientes par le médecin prescripteur ou le pharmacien d'officine.
Février 2020	<u>Point d'information de l'ANSM</u> Publication par l'ANSM de nouvelles données sur la période de <u>2013 à 2019</u> concernant le suivi de l'exposition au valproate chez les femmes en âge de procréer et pendant la grossesse. Il en résulte que : L'exposition au valproate des femmes enceintes a diminué de près de 80% et celle des femmes en âge d'avoir des enfants a diminué de moitié . Dans ce contexte, l'ANSM rappelle les recommandations de prescription du valproate et ses dérivés.
Août 2020	Mise à disposition d'une page « Valproate » dédiée sur le site internet de l'ANSM afin de renforcer l'information pour limiter l'exposition au valproate des filles et femmes en âge de procréer. Au travers de questions/réponses, cette page internet délivre des informations et conseils personnalisés en fonction de la situation des filles et femmes en âge de procréer. Cette page sera également accessible via un QR code qui figurera sur la boîte des médicaments concernés d'ici la fin de l'année 2020.
Octobre 2020	Un feuillet à destination des pharmaciens est mis en place, il rappelle les étapes clés de la dispensation.

8. Conditions de prescription et de délivrance chez la femme en âge de procréer ⁽³⁹⁻⁴²⁾

Tableau 6 : Conditions de prescription et de délivrance du valproate chez la femme en âge de procréer

2015	Mise en place d'un PPG
Accord de soin	« <i>Formulaire annuel d'accord de soins</i> ». A remplir et compléter par le médecin spécialiste et la patiente à l'initiation puis chaque année, quand la patiente envisage une grossesse et en cas de survenue d'une grossesse en cours de traitement.
1^{ère} prescription	Médecin spécialiste uniquement (neurologue, psychiatre, pédiatre selon la carte patiente).
Délivrance	<ul style="list-style-type: none"> - Le formulaire d'accord de soin devra impérativement être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament, - Présentation de la prescription initiale, - Présentation de l'ordonnance du médecin généraliste en cas de renouvellement, - Remise d'une carte patiente.
Utilisation de la contraception	Au moins une méthode de contraception efficace sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement.
Fréquence des TG	Fréquence précise non déterminée. Avant l'initiation du traitement puis à intervalles réguliers pendant le traitement (tests de grossesse recommandés tous les mois).
Brochure PS	« <i>Guide destiné aux professionnels de santé</i> ».
Brochure Patiente	« <i>Brochure d'information destinée aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants traités par les spécialités à base de valproate (ou à leur représentant)</i> ».
Carte patiente	Carte patiente à donner aux patientes en âge de procréer, à chaque fois que le valproate est délivré (Attaché à l'étui ou à l'intérieur de l'étui et contient des informations). « <i>Valproate : grossesse et contraception- ce que vous devez retenir et ce que vous devez faire</i> »

9. Lors de la délivrance du médicament par le pharmacien

Il devra remettre :

- La carte patiente en la détachant ou en la retirant de la boîte. Il y mentionnera le nom de la patiente ainsi que la date de dispensation du médicament, après

s'être assuré que la patiente et/ou son représentant légal en ait compris le contenu. **(Annexe 3)**.

Il devra s'assurer :

- Que la patiente présente une ordonnance issue d'un médecin spécialiste datant de moins d'un an (neurologue, psychiatre, pédiatre) ou du médecin généraliste en cas de renouvellement.
- Que la patiente présente le formulaire annuel d'accord de soins dûment signé par le spécialiste et par la patiente et/ou son représentant légal. **(Annexe 4)**.
- Que la patiente a bien en sa possession la brochure patiente et quelle a bien compris les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace et de se rendre au moins chaque année chez le spécialiste.

10. En cas de suspicion de grossesse

Il faut informer les patientes de ne pas arrêter le traitement d'elles-mêmes et de contacter leur médecin en urgence quand une grossesse est envisagée ou lorsqu'elles suspectent une grossesse.

III. Les rétinoïdes

Les rétinoïdes concernés comprennent :

- L'isotrétinoïne
- L'acitrétine
- L'alitrétinoïne

A. Isotrétinoïne ^(43, 44)

1. Classe pharmacothérapeutique

Préparations anti-acnéiques à usage systémique.

2. Spécialités et dosages

- Acnetrait® (5 ; 10 ; 20 ; 40 mg caps molle)
- Contracne® (5 ; 10 ; 20 ; 40 mg caps molle)
- Curacne® (5 ; 10 ; 20 ; 40 mg caps molle)
- Procuta® (5 ; 10 ; 20 ; 40 mg caps molle)

3. Indications

Acné sévère, résistante à des traitements classiques tels que les antibiotiques et les traitements topiques.

4. Mécanisme d'action

L'isotrétinoïne est un stéréo-isomère de l'acide tout-trans rétinoïque (trétinoïne). Il est un ligand des récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque (RAR). Son mécanisme d'action exact n'a pas encore été découvert. Il agit en supprimant l'activité des glandes sébacées et en diminuant leur taille. De plus, l'isotrétinoïne agit également comme anti-inflammatoire au niveau du derme.

5. Effets indésirables connus

Les effets indésirables les plus fréquemment reportés sont la sécheresse des muqueuses, notamment labiale, nasale, et oculaire et une sécheresse de la peau. Ces effets indésirables, ainsi que certains autres, sont dose-dépendants à savoir :

- **Térogènes,**
- Troubles de la circulation sanguine et lymphatiques,
- Céphalées,
- Blépharites, conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire,
- Épistaxis, sécheresse nasale, rhinopharyngite,
- élévation des transaminases,
- Troubles cutanés (dermites, prurit...),

- Arthralgies, myalgies, douleurs dorsales,
- Troubles métaboliques (Elévation des Triglycérides sanguins, de la glycémie...).

6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte

L'isotrétinoïne est contre-indiquée en cas de grossesse et chez la femme en âge de procréer sauf si toutes les conditions du PPG sont respectées.

La survenue d'une grossesse durant la durée du traitement par l'isotrétinoïne (et jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement) entraîne un grand risque de malformation majeure et grave chez le fœtus.

Les malformations peuvent être de type :

- Anomalies du système nerveux central : hydrocéphalie, malformations ou anomalies cérébelleuses, microcéphalie,
- Dysmorphies faciales,
- Fentes palatines,
- Anomalies de l'oreille externe : absence d'oreille externe, conduit auditif externe petit ou absent,
- Anomalies oculaires : microphthalmie,
- Anomalies cardiovasculaires (anomalies conotruncales telles que tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, communications interventriculaires),
- Anomalies du thymus et des glandes parathyroïdes,
- Augmentation du risque d'avortements spontanés.

7. Evolution des informations disponibles auprès des PS et des patients ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾

Tableau 7 : Evolution des informations disponibles concernant l'isotrétinoïne auprès des PS et des patients

1984	AMM de Roaccutane®, première spécialité à base d'isotrétinoïne.
Dès 1996	Mise en place des enquêtes de pharmacovigilance.
1996 et 1999	Deux premières enquêtes de pharmacovigilance menées par le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Tours ont conduit au renforcement des conditions de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne chez les femmes en âge de

	<p>procréer :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ajout dans l'AMM de la date de réalisation du test de grossesse sur l'ordonnance. • Test de grossesse mensuel pendant le traitement. • Contrôle par le pharmacien et refus de délivrer à une patiente si le test de grossesse dont la date figure sur l'ordonnance date de plus de 7 jours. • Limitation de la prescription à 1 mois chez les femmes sans nouvelle prescription.
Sept 2004	Mise en place d'une brochure sur la contraception destinée aux patientes. Obligation du laboratoire en matière d'information des professionnels de santé.
2008	Publication de la 4ème enquête. Les résultats de la quatrième enquête montrent une augmentation importante des grossesses débutant pendant le traitement, par rapport à l'enquête précédente.
2009	Les conditions de prescription et de délivrance des médicaments à base d'isotrétinoïne orale ont en conséquence été renforcées avec la mise en place du carnet-patiente .
2007-2013	Etude de cohorte sur le respect des recommandations relatives aux tests de grossesse du PPG de l'isotrétinoïne orale en France.
2015	Publication des résultats par l'ANSM, qui met en évidence un respect insuffisant des CDP et de délivrance.
Mai 2015	Restriction de la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale aux dermatologues.
Novembre 2015	Actualisation des documents pour la minimisation des risques. (Lettre aux professionnels de santé).

8. Conditions de prescription et de délivrance chez la femme en âge de procréer ⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾

Le PPG de l'isotrétinoïne a été mis en place en 1997, depuis 2015, la prescription initiale d'isotrétinoïne orale n'est possible que par les dermatologues.

Tableau 8 : Conditions de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne chez la femme en âge de procréer

1997	Mise en place PPG
Accord de soin	« <i>Accord de soin et de contraception</i> ».
1^{ère} prescription	<p>Uniquement par un dermatologue</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formulaire d'accord de soins pour les patientes, à compléter et signer avec la patiente avant cette première prescription. • Remise de la brochure d'information patients. • Courrier de liaison avec le PS chargé de la contraception ou du suivi/ renouvellement du traitement. • Complète la carte patiente.

Délivrance	Dans les 7 jours suivant la prescription (idéalement le même jour).
Utilisation contraception	Une contraception efficace est nécessaire 1 mois avant le début du traitement et doit être poursuivie pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.
Fréquence des TG	Le test est réalisé de préférence quelques jours avant l'initiation du traitement, (et au moins 1 mois après le début de la contraception) puis tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription . Puis <u>1 mois après</u> l'arrêt du traitement.
Brochure PS	« <i>Guide médecin</i> » et « <i>guide pharmacien</i> ». (Décrivent les mesures de réduction des risques importants identifiés de tératogénicité, troubles psychiatriques et troubles lipidiques et hépatiques).
Brochure Patiente	« <i>Brochure destinée aux patients et patientes</i> ». Cette brochure informe sur les risques importants identifiés de tératogénicité, de troubles psychiatriques et de troubles lipidiques et hépatiques.
Carte patiente	Cette carte comporte : <ul style="list-style-type: none"> • Noms et téléphone de la patiente et du dermatologue. • Informations. • Tableau des consultations et des délivrances. • Carte à présenter au médecin à chaque consultation et au pharmacien à chaque délivrance.
Autres	<ul style="list-style-type: none"> • Courrier de liaison entre le dermatologue envisageant d'initier un traitement chez une femme en âge de procréer et le médecin en charge de la contraception. • Courrier de liaison entre le dermatologue initiant le traitement et le médecin en charge du suivi du ou de la patient(e).

9. Lors de la délivrance du médicament par le pharmacien

Il devra s'assurer que :

- Celle-ci se fasse dans les 7 jours suivant la prescription,
- L'ordonnance est rédigée par un dermatologue en cas de prescription initiale, l'ordonnance peut être renouvelée par un médecin généraliste,
- Le test de grossesse est bien négatif, dans la carte patiente,
- Il y a utilisation d'une contraception hautement efficace ou deux méthodes de contraception complémentaires correctement utilisées.

Il doit mentionner : Le nom de la spécialité délivrée, la date de délivrance et apposer son cachet dans le carnet patiente.

Les patientes ne doivent pas faire de dons de sang durant le traitement et dans le mois qui suit l'arrêt du traitement.

(Carnet patiente **en Annexe 5**).

10. En cas de suspicion de grossesse

En cas de découverte d'une grossesse chez une patiente traitée avec un rétinoïde, le traitement doit être arrêté immédiatement et la patiente doit être rapidement adressée à son médecin prescripteur.

B. Acitrétine ⁽⁵¹⁾

1. Classe pharmacothérapeutique

Rétinoïdes pour le traitement du psoriasis.

2. Spécialités et dosages

- Soriatane® 10 mg gél
- Soriatane® 25 mg gél

3. Indications

- Formes sévères de psoriasis en monothérapie ou associé à la puvathérapie,
- Dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation,
- Formes sévères de lichen plan en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

4. Effets indésirables connus

- **Tératogènes,**
- Céphalées,
- Sécheresse et inflammation des muqueuses,
- Troubles gastro-intestinaux,

- Troubles cutanés,
- Arthralgie, myalgie,
- Elévation transitoire et réversible des transaminases et des phosphatases alcalines, hypertriglycémie réversible, hypercholestérolémie.

5. Mécanisme d'action

L'acitrétine est un analogue aromatique de synthèse de l'acide rétinoïque. Il est un ligand des récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque (RAR). Il agit dans un but purement symptomatique, cependant, son mécanisme d'action n'est pas encore décrit de manière précise.

Dans le psoriasis et dans les troubles de la kératinisation, il a été prouvé que l'acitrétine normalisait les processus de prolifération cellulaire, de différenciation et de kératinisation de l'épiderme.

6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte

L'acitrétine étant un rétinoïde et donc un puissant tératogène, **la grossesse est une contre-indication absolue.**

L'acitrétine est également contre-indiqué chez la femme en âge de procréer sauf si toutes les conditions requises par le PPG sont respectées.

Si malgré le recours à une contraception, une grossesse survenait au cours du traitement et jusqu'à 3 ans après l'arrêt du traitement, le risque de malformations pour le fœtus serait très important.

Parmi ces malformations, on trouve :

- Des malformations impactant le système nerveux central (hydrocéphalie, microcéphalie...),
- Des dysmorphies,
- Des atteintes cardiovasculaires,
- Une augmentation du risque d'avortement spontané.

7. Evolution des informations disponibles auprès des PS et des patients ⁽⁵²⁻⁵⁷⁾

Tableau 9 : Evolution des informations disponibles concernant l'acitrétine auprès des PS et des patients

1988	AMM
2012	Mise en place du PPG et des nouvelles CDP.
2007 - 2013	Etude française sur le respect des recommandations pour prévenir les grossesses.
2014	<u>Publication des résultats par l'ANSM et la CNAMTS</u> Cette première étude a montré la survenue de 470 grossesses parmi les femmes ayant initié un traitement par Soriatane® entre <u>2007 et 2013</u> et un respect très insuffisant de la réalisation des tests de grossesses avant la première prescription de Soriatane®, ainsi que tout au long du traitement.
	Suite à ces résultats, les conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine ont été renforcées en <u>février 2014</u> . La prescription initiale est désormais réservée aux dermatologues . La prescription peut être renouvelée par tout médecin dans la limite <u>d'un an</u> au terme duquel une nouvelle prescription par un dermatologue est requise.
Janvier 2007 - décembre 2015	<u>Etude d'impact du CNAMTS / ANSM</u> Une cohorte de plus de 10 000 femmes en âge de procréer, débutant un traitement par Soriatane® entre <u>2007 et 2015</u> a été évaluée.
Juin 2017	<u>Point d'information de l'ANSM, persistance des grossesses sous acitrétine</u> Les tests de grossesse ont augmenté mais restent insuffisamment effectués. <u>Plus de 100 grossesses</u> ont commencé après la dernière vague de restrictions de l'ANSM, survenue en 2014. C'est le signe que les règles ne sont pas respectées. L'ANSM rappelle donc les CDP aux PS.

8. Conditions de prescription et de délivrance chez la femme en âge de procréer ⁽⁵⁸⁾

Ce traitement est soumis à une prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en dermatologie.

Tableau 10 : Conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine chez la femme en âge de procréer

2012	Mise en place d'un PPG
Accord de soin	<p>Le médecin doit compléter et signer l'accord de soins avec la patiente avant la première prescription d'isotrétinoïne, d'alitrétinoïne ou d'acitrétine.</p> <p><u>Evaluation du risque tératogène réalisée à l'aide de :</u></p> <p>La liste des points à vérifier est incluse dans le formulaire d'accord de soins avant la première prescription et avant chaque renouvellement.</p>
1ère prescription	La prescription initiale doit être effectuée uniquement par un dermatologue , la carte patiente est à compléter.
Renouvellement	<p>Possible par tout médecin, non restreint aux dermatologues.</p> <p>Sans excéder <u>1 an</u> de traitement, au-delà une nouvelle prescription par un dermatologue est requise.</p> <p>La carte patiente est à compléter.</p>
Délivrance	<p>La délivrance doit se faire au plus tard 7 jours après la prescription.</p> <p><u>Le pharmacien doit compléter la carte-patiente en indiquant :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Le nom de la spécialité délivrée, • la date de délivrance, • et en apposant le cachet.
Utilisation de la contraception	<p>La patiente doit utiliser au moins une méthode de contraception hautement efficace ou deux méthodes de contraception complémentaires correctement utilisées.</p> <p>Depuis au moins 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 3 ans après l'arrêt du traitement.</p>
Fréquence des TG	Le test est réalisé de préférence quelques jours avant l'initiation du traitement (et au moins 1 mois après le début de la contraception), puis mensuellement dans les 3 jours précédant la consultation, puis tous les 1 à 3 mois pendant 3 ans après l'arrêt du traitement .
Brochure PS	Guide médecin et guide pharmacien.
Brochure Patiente	« <i>Brochure d'information destinée aux patients et patientes</i> ».
Carte patiente	<p><u>Elle comporte :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Les noms et numéros de téléphone de la patiente et du dermatologue, • Informations, • Tableau des consultations et des délivrances. <p>Cette carte est à présenter au médecin à chaque consultation et au pharmacien à chaque délivrance.</p>
Autres	<ul style="list-style-type: none"> • Courrier de liaison entre le dermatologue envisageant d'initier un traitement chez une femme en âge de procréer et le médecin en charge de la contraception. • Courrier de liaison entre le dermatologue initiant le traitement et le médecin en charge du suivi du ou de la patiente.

9. Lors de la délivrance du médicament par le pharmacien ^(54, 58)

- Le pharmacien ne doit délivrer le traitement que **dans les 7 jours suivant la date de prescription.**
- Avant de délivrer le médicament, il doit s'assurer que le test de grossesse est négatif, dans la carte patiente.
- Il doit mentionner le nom de la spécialité délivrée, la date de délivrance et apposer son cachet dans le carnet patiente. **(Annexe 6).**
- Le pharmacien doit vérifier l'utilisation d'une contraception hautement efficace ou deux méthodes de contraception complémentaires correctement utilisées.
- Il doit avertir les patientes qu'elles ne doivent pas faire de dons de sang durant le traitement et dans les 3 années qui suivent l'arrêt du traitement.

(La raison de cette contraception prolongée est pharmacocinétique. En effet, dans une étude chez des volontaires sains, notamment, la prise concomitante d'acitrétine et d'alcool (1,4 g/kg) a mis en évidence la formation d'étrétinate, hautement tératogène. L'étrétinate circulant, dont la demi-vie est de 120 jours (supérieure à celle de l'acitrétine), peut alors être stocké dans l'adipocyte, et ce, pendant plusieurs mois et même plusieurs années).

10. En cas de suspicion de grossesse ⁽⁵⁸⁾

En cas de découverte d'une grossesse chez une patiente traitée avec un rétinoïde, le traitement doit être arrêté immédiatement et la patiente doit être rapidement adressée à son médecin prescripteur.

C. L'alitrétinoïne ⁽⁵⁹⁾

1. Classe pharmacothérapeutique

Autres médicaments dermatologiques.

2. Spécialités et dosages

- Toctino® 10 mg caps molle
- Toctino® 30 mg caps molle
- Alizem® 10 mg caps molle
- Alizem® 30 mg caps molle

3. Indications

Les formes orales sont indiquées dans le traitement de l'eczéma sévère chronique des mains chez l'adulte, ne répondant pas au traitement par des corticostéroïdes topiques puissants.

4. Mécanisme d'action

L'alitrétinoïne agit en se fixant sur les récepteurs RAR et RXR et a un effet immunomodulateur et anti-inflammatoire. Bien que ces effets aient été démontrés en agissant sur les inflammations cutanées, le mécanisme d'action de l'alitrétinoïne demeure inconnu.

5. Effets indésirables connus

- Tératogènes,
- Céphalées,
- Erythèmes,
- Nausées,
- Bouffées vasomotrices,
- Variations biologiques consistant en une augmentation des triglycérides, une augmentation du cholestérol, une diminution des taux de thyroïdostimuline

(thyroid-stimulating hormone, TSH), et une diminution des taux de thyroxine (T4) libre.

6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte

L'alitrétinoïne étant un rétinoïde et donc un puissant tératogène, la grossesse est une contre-indication absolue.

L'alitrétinoïne est contre-indiquée chez la femme en âge de procréer sauf si toutes les conditions du PPG sont remplies.

En cas de survenue d'une grossesse malgré les mesures de contraception, au cours du traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement, il existe un risque très élevé de malformations graves chez le fœtus.

Ces malformations peuvent être :

- Des atteintes du système nerveux central (hydrocéphalie, microcéphalie...),
- Des dysmorphies,
- Des anomalies cardiovasculaires,
- De plus, Il existe une augmentation du risque d'avortement spontanée.

7. Evolution des informations disponibles auprès des PS et des patients ^(60, 61)

Tableau 11 : Evolution des informations disponibles concernant l'alitrétinoïne auprès des PS et des patients

2008	Date de l'AMM décentralisée
9 novembre 2009	Date de commercialisation en France Mise en place d'un PPG
Avril 2017	Restriction initiale de l'alitrétinoïne orale aux dermatologues avec renouvellement d'ordonnance possible par tout médecin sans excéder 6 mois de traitement . (Alignement des conditions de prescription et de délivrance sur celles de l'isotrétinoïne et l'acitrétine et donc actualisation des documents de réduction des risques).

8. Conditions de prescription et de délivrance chez la femme en âge de procréer ⁽⁶²⁾

Tableau 12 : Conditions de prescription et de délivrance de l'alitrétinoïne chez la femme en âge de procréer

Accord de soin	<p>Le médecin dermatologue doit compléter et signer l'accord de soins avec la patiente avant la première prescription d'isotrétinoïne, d'alitrétinoïne ou d'acitrétine.</p> <p>Evaluation du risque tératogène réalisée à l'aide de la liste des points à vérifier incluse dans le formulaire d'accord de soins avant la première prescription et avant chaque renouvellement.</p>
1^{ère} prescription	<p>La prescription initiale doit être effectuée uniquement par un dermatologue.</p> <p>La carte patiente est à compléter.</p>
Renouvellement	<p>Il est possible par tout médecin et non restreint aux dermatologues, sans excéder 6 mois de traitement consécutifs (5 renouvellements mensuels au maximum).</p> <p>La carte patiente est à compléter.</p>
Délivrance	<p>La délivrance doit se faire au plus tard 7 jours après la prescription sous réserve de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présentation de l'accord de soin et de contraception signé, - Présentation de la prescription initiale du dermatologue. <p><u>La carte-patiente est à compléter en indiquant :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • le nom de la spécialité délivrée, • la date de délivrance • et en apposant le cachet.
Utilisation contraception	<p>La patiente doit utiliser au moins une méthode de contraception hautement efficace ou deux méthodes de contraception complémentaires correctement utilisées.</p> <p>Depuis au moins 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.</p>
Fréquence des TG	<p>Le test est réalisé de préférence quelques jours avant l'initiation du traitement (et au moins 1 mois après le début de la contraception), puis mensuellement dans les 3 jours précédant la consultation, puis 1 mois après l'arrêt du traitement.</p>
Brochure PS	<p>Guide médecin et guide pharmacien</p>
Brochure Patiente	<p>« Brochure d'informations destinée aux patients et patientes ».</p>
Carte patiente	<p>La carte patiente comporte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Noms et téléphones de la patiente et du dermatologue, • Des informations, • Le tableau des consultations et des délivrances. <p>Cette carte est à présenter au médecin à chaque consultation et au pharmacien à chaque délivrance.</p>
Autre	<ul style="list-style-type: none"> • Courrier de liaison entre le dermatologue envisageant d'initier un traitement chez une femme en âge de procréer et le médecin en charge de la contraception,

	<ul style="list-style-type: none">• Courrier de liaison entre le dermatologue initiant le traitement et le médecin en charge du suivi du ou de la patiente.
--	---

9. Lors de la délivrance du médicament par le pharmacien

- Le pharmacien ne doit délivrer le traitement que dans les 7 jours suivant la date de prescription.
- Avant de délivrer le médicament, il doit s'assurer que le test de grossesse est négatif, dans la carte patiente.
- Il doit mentionner le nom de la spécialité délivrée, la date de délivrance et apposer son cachet dans le carnet patiente. **(Annexe 7).**
- Le pharmacien doit vérifier l'utilisation d'une contraception hautement efficace ou deux méthodes de contraception complémentaires correctement utilisées.
- Il doit avertir les patientes qu'elles ne doivent pas faire de dons de sang durant le traitement et dans le mois qui suit l'arrêt du traitement.

10. En cas de suspicion de grossesse

En cas de découverte d'une grossesse chez une patiente traitée avec un rétinoïde, le traitement doit être arrêté immédiatement et la patiente doit être rapidement adressée à son médecin prescripteur.

D. Récapitulatif concernant les rétinoïdes

Le guide du pharmacien « *Pour la délivrance d'isotrétinoïne, d'alitrétinoïne et d'acitrétine par voie orale* », peut être récapitulé comme ci-dessous :

Tableau 13 : Restrictions de prescription concernant les rétinoïdes ⁽⁵⁸⁾

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

Tableau 14 : Liste des points à vérifier avant la prescription et la délivrance d'un rétinol chez la femme en âge de procréer ⁽⁵⁸⁾

Points à vérifier	Isotrétinoïne	Alitrétinoïne	Acitrétine
Durée de prescription / délivrance	La prescription et la délivrance doivent être limitées à 30 jours de traitement afin d'assurer un suivi régulier, incluant la réalisation des tests de grossesse et la surveillance clinique et biologique par le médecin.		
Délivrance	La délivrance doit se faire au plus tard 7 jours après la prescription . Vous devez compléter la carte-patiente en indiquant le nom de la spécialité délivrée, la date de délivrance et en apposant votre cachet.		
Test de grossesse négatif	Avant chaque délivrance, vous devez vérifier la négativité du test de grossesse mentionnée sur la carte-patiente.		
Contraception efficace et continue	Vous devez vérifier que la patiente utilise au moins une méthode de contraception hautement efficace (dont l'efficacité ne dépend pas de l'observance de l'utilisatrice telle que dispositif intra-utérin ou implant), ou deux méthodes de contraception complémentaires correctement utilisées [si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur telles que contraceptif oral et préservatif].		
	Une contraception efficace est nécessaire 1 mois avant le début du traitement et doit être poursuivie pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.	Une contraception efficace est nécessaire 1 mois avant le début du traitement et doit être poursuivie pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 3 ans après l'arrêt du traitement.	
Contre-indication en cas de consommation d'alcool	Non applicable		Vous devez avertir la patiente qu'il est contre-indiqué de consommer de l'alcool (boisson, aliment, médicament) pendant le traitement et durant les 2 mois qui suivent son arrêt.*

E. Le traitement local par un rétinoïde ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾

Depuis 2018, par principe de précaution, certaines spécialités à base de rétinoïdes à usage topique ont été **contre-indiquées** chez la femme enceinte ou envisageant de l'être.

Cette nouvelle contre-indication permet d'harmoniser l'information sur les risques tératogènes liés aux rétinoïdes, quel que soit leur mode d'administration. Elle fait suite au travail de réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces spécialités, mené par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Tableau 15 : Rétinoïdes à usage topique : Evolution des informations

Juin 2018	Publication des conclusions suite au travail de réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).
Octobre 2018	CI des rétinoïdes topiques chez la femme enceinte ou envisageant de l'être.
Décembre 2018	Lettre aux PS. Rétinoïdes : Mise à jour des informations sur la tératogénicité et les troubles psychiatriques

1. Les médicaments concernés

En France, cette nouvelle contre-indication s'applique aux médicaments suivants : (Commercialisés à la date du 6 novembre 2018).

- Trétinoïne (seul ou en association) : Zanea® gel, Erylik® gel, Retacnyl® crème, Effederm® crème et solution p appl cut, Ketrel ® crème.
- Isotrétinoïne : Roaccutane ® gel.
- Adapalène (seul ou en association) : Differine® crème et gel, Epiduo® gel, génériques d'adapalène.
- Tazarotène : Zorac® gel.

2. Indications

Ces médicaments topiques à base de rétinoïdes sont utilisés en dermatologie dans le traitement de l'acné ou du psoriasis en plaques.

IV. Mycophénolate (66, 67)

1. Classe pharmacothérapeutique

Immunosuppresseur sélectif.

2. Spécialités et dosages

- Cellcept® 250 mg gél.
- Cellcept® 500 mg cp pellic.
- Cellcept® 1g/5 ml pdre p susp buv.
- Cellcept® 5r 1g/5 ml pdre p sol diluer p perf.
- Myfortic® 180 mg cp gastroresis.
- Myfortic® 360 mg cp gastrorésis.
- Génériques.

3. Indications

- L'acide mycophénolique (Myfortic®) est indiqué, en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, pour la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale.
- Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) est indiqué, en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

4. Mécanisme d'action

Le mycophénolate agit par effet cytostatique des lymphocytes, obtenu par inhibition de la synthèse des purines.

5. Effets Indésirables connus

- Tératogènes,
- Diarrhée,
- Leucopénie,
- Infections généralisées,
- Vomissements,
- Lymphome et autres tumeurs malignes, notamment cutanées.

6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte

Le mycophénolate est un **tératogène majeur** qui peut mener à des avortements spontanés et à des malformations en cas d'exposition pendant la grossesse.

Le mycophénolate est contre-indiqué :

- **Pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe,**
- **Chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces,**
- **En l'absence de test de grossesse négatif à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, afin d'éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse.**

Des cas d'avortements spontanés ont été répertoriés chez 45 à 49% des femmes enceintes exposées au mycophénolate.

Les malformations apparaissent chez **23 à 27% des naissances vivantes** exposées à ce traitement.

Elles sont de plusieurs types :

- Anomalies de l'oreille,
- Malformations faciales (fente labiale, fente palatine),
- Anomalies de l'œil,
- Cardiopathie congénitale,
- Malformation des doigts,

- Malformations trachéo-oesophagiennes,
- Malformation du système nerveux telles que spina bifida,
- Anomalies rénales,
- Microphthalmie,
- Kyste congénital du plexus choroïde,
- Agénésie du septum pellucidum,
- Agénésie du nerf olfactif.



Figure 5 : Vue latérale d'un nouveau-né de 3 jours dont la mère a reçu une greffe rénale et a consommé par inadvertance du mycophenolate durant les 8 premières semaines de grossesse
L'enfant présente une microtie, il y a également absence du conduit auditif externe.

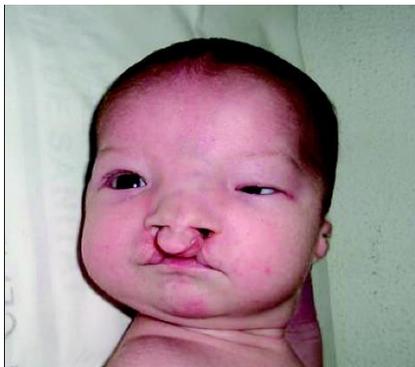


Figure 6 : Vue frontale de ce même nouveau-né
Documentant une ptose de la paupière gauche, une fente labiale supérieure, un hypertélorisme et une micrognathie.

7. Evolution des informations disponibles auprès des PS et des patients (68-71)

Tableau 16 : Evolution des informations disponibles concernant le mycophénolate auprès des PS et des patients

<p>Décembre 2007</p>	<p>A la suite de l'analyse du Registre Nord-Américain de Grossesses en transplantation et des cas de grossesses issues de la base de données de pharmacovigilance du laboratoire Roche, la rubrique 4.6 (<i>Grossesse et allaitement</i>) du RCP de CellCept® a été mise à jour.</p> <p>La rubrique mentionne désormais la survenue de malformations congénitales.</p>
<p>Octobre 2015</p>	<p>Modification des conditions de prescription et de délivrance par l'ANSM.</p>
<p>Novembre 2015</p>	<p><u>Lettre aux PS :</u></p> <p><u>Les nouvelles contre-indications présentées ci-dessous seront ajoutées en rubrique 4.3 du RCP, le mycophénolate est contre-indiqué :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée afin de prévenir un rejet de greffe ; • Chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives hautement efficaces ; • En l'absence d'un test de grossesse négatif à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer, afin d'éviter toute utilisation involontaire pendant la grossesse. <ul style="list-style-type: none"> • Les médecins doivent s'assurer que les patients femmes et hommes traités par mycophénolate comprennent les risques de malformations pour l'enfant à naître, la nécessité d'une contraception efficace et la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas de suspicion de grossesse. • Un matériel éducationnel à l'attention des professionnels de santé et des patients sera mis à disposition.
<p>Printemps 2016</p>	<p><u>Mise en place du matériel éducationnel :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Un guide à l'attention des professionnels de santé, soulignant les risques associés à l'exposition au mycophénolate pendant la grossesse et les mesures devant être prises pour réduire ces risques. 2. Un guide à remettre à tous les patients par le prescripteur, les alertant sur les risques associés à un traitement par mycophénolate pour l'enfant à naître et expliquant comment réduire ces risques. 3. Un formulaire d'accord de soins et de contraception à signer par le médecin prescripteur et par la patiente susceptible de procréer lors de chaque prescription initiale hospitalière semestrielle. <p>La présentation de ce formulaire conditionnera la délivrance du médicament par le pharmacien.</p>
<p>Mai 2016</p>	<p><u>Lettre de Renaloo à l'ANSM</u></p> <p>Dans une lettre adressée à l'ANSM, l'association Renaloo s'étonne des <u>exigences contraceptives</u>, devant inclure une <u>double contraception</u> chez la femme.</p> <p>Renaloo demande notamment à connaître les bases scientifiques à l'origine de cette exigence.</p> <p><u>L'association regrette la méthode employée pour l'élaboration ces documents, qui a</u></p>

	<p>été faite sans concertation avec les représentants des patients greffés, alors qu'il s'agit d'un traitement à prendre à vie et que la greffe peut représenter le seul espoir pour avoir un enfant un jour.</p> <p>A l'inverse, l'association souhaiterait un dialogue et des explications pédagogiques conduisant à une décision éclairée et une responsabilisation partagée.</p>
Décembre 2017	<p><u>Enquête Renaloo</u></p> <p>Afin de mieux connaître le ressenti des patientes sur ce nouveau dispositif, Renaloo a réalisé une enquête auprès d'elles.</p> <p><u>Ses principaux enseignements tiennent en trois points :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Près d'un tiers des participantes n'étaient pas informées de la tératogénicité du mycophénolate. Ce taux est alarmant au regard des risques de fausses couches et de malformations liées à ce traitement. • Plusieurs semaines après que le dispositif ait été rendu obligatoire, il reste très peu appliqué par les pharmaciens (seulement 6% des participantes se sont vues réclamer le formulaire pour obtenir leur médicament) ainsi que par les néphrologues (12% des femmes ont obtenu le formulaire par leur intermédiaire). <p>Les femmes greffées sont très majoritairement hostiles au dispositif et à l'obligation de double contraception. Elles sont également très nombreuses (>90%) à déclarer ne pas avoir l'intention de modifier leurs habitudes de contraception.</p>
Juillet 2018	<p>Après concertation avec les associations d'usagers et les professionnels de santé, il est apparu nécessaire d'adapter ces mesures de minimisation du risque afin d'améliorer leur observance et donc leur efficacité.</p> <p><u>Les évolutions portent sur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Les recommandations concernant la contraception (l'utilisation de deux méthodes de contraception reste recommandée mais n'est plus obligatoire). • Sur la périodicité de l'accord de soins qui devient annuelle ainsi que la prescription initiale hospitalière, • L'importance de ne pas interrompre le traitement est également rappelée.

8. Conditions de prescription et de délivrance chez la femme en âge de procréer ⁽⁷²⁾

Tableau 17 : Conditions de prescription et de délivrance du mycophénolate chez la femme en âge de procréer

2016	Mise en place d'un PPG
Accord de soin	<ul style="list-style-type: none"> • Formulaire d'accord de soins des patientes susceptibles de procréer. • Valable 1 an, Signature annuelle.
1^{ère} prescription	<p><u>Prescription initiale hospitalière de 1 an</u></p> <p>Renouvelable par tout médecin dans la limite d'1 an.</p> <p>Pour les femmes susceptibles de procréer, un formulaire d'accord de soins devra être complété et signé par le médecin et la patiente.</p> <p>Une copie est remise à la patiente et remise du guide patient.</p>

Délivrance	<p>Elle est conditionnée par la présentation du formulaire d'accord de soin présenté par la patiente au pharmacien.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présentation de la prescription initiale hospitalière datant de moins d'1 an. - Délivrance pour 1 mois de traitement.
Utilisation contraception	<p>Au moins 1 méthode de contraception efficace avant, pendant et durant 6 semaines après l'arrêt du traitement (sauf si abstinence).</p> <p>2 méthodes sont <u>recommandées</u> mais non obligatoires.</p>
Fréquence des TG	<p><u>Il est recommandé de faire deux tests de grossesse négatifs réalisés à 8 - 10 jours d'intervalle avant le début du traitement.</u></p> <p>S'il n'est pas possible de réaliser les deux tests séparés de 8 à 10 jours avant le début du traitement (du fait du délai de disponibilité de l'organe pour la greffe), seul le premier test de grossesse devra être réalisé immédiatement avant de débiter le traitement et un deuxième test devra être réalisé 8 à 10 jours plus tard.</p> <p><u>Pas de fréquence imposée :</u></p> <p>D'autres TG pourront être prescrits durant le traitement (après un écart/oubli dans la contraception ou en cas de cycles menstruels irréguliers par exemple).</p>
Brochure PS	<p>Guide pour les professionnels de santé. Informations sur les risques liés à une grossesse et/ou un projet de conception.</p>
Brochure Patient	<p>Guide pour les patients. Informations sur les risques liés à une grossesse et/ou un projet de conception.</p>
Carte patiente	<p>Pas de carte patiente</p>

9. Lors de la délivrance du médicament par le pharmacien

- Le **formulaire d'accord de soin** doit être présenté conjointement à l'ordonnance pour la délivrance. (**Annexe 8**).
- La prescription initiale doit être hospitalière et doit dater de moins d'1 an. (En cas de renouvellement, il est possible par tout médecin dans la limite d'1 an).
- Il faut s'assurer que la patiente est bien en possession de la brochure patient et qu'elle utilise une méthode de contraception efficace.
- Il faut rappeler aux patients qu'ils ne doivent pas donner leur sang pendant le traitement et pendant au moins 6 semaines après avoir arrêté le traitement.

10. En cas de suspicion de grossesse

- Avertir les patientes qu'elles ne doivent pas interrompre leur contraception par elles-mêmes en cas de grossesse ou de suspicion ou de désir de grossesse.

- Insister auprès des patientes sur la nécessité de consulter immédiatement en cas de suspicion de grossesse.

PARTIE 3 :

Les médicaments à PGR sans PPG

I. Anticoagulants oraux, notamment les AVK ⁽⁷³⁻⁷⁹⁾

1. Classe pharmacothérapeutique

Antithrombotiques.

2. Spécialités et dosages

- Warfarine (Coumadine® 2 ; 5 mg cp séc)
- Acénocoumarol (Mini-sintrom® 1 mg cp et Sintrom® 4 mg cp quadriséc)
- Fluindione (Préviscan® 20 mg cp quadriséc)

3. Indications

Les antivitamines K (AVK) sont indiquées dans le traitement préventif de la thrombose ou de l'embolie systémique dans les situations à risque suivantes :

- Cardiopathies emboligènes (fibrillation auriculaire paroxystique, valvulopathies mitrales rhumatismales, prothèses valvulaires),
- Infarctus du myocarde compliqué,
- Syndrome des anticorps antiphospholipides (en cas de thrombose).

Elles sont également indiquées dans le traitement curatif des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires, ainsi que dans la prévention de leur récurrence, en relais de l'héparine.

4. Mécanisme d'action

Les AVK interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K. La vitamine K réduite est le cofacteur d'une carboxylase qui convertit l'acide glutamique en acide γ -carboxyglutamique. Quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X) et deux inhibiteurs (protéines C et S) possèdent des résidus γ -carboxyglutamiques nécessaires à leur fixation sur des surfaces phospholipidiques qui catalysent leurs interactions. Ainsi, les AVK ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation.

Administrées per os, les AVK induisent une hypoprothrombinémie dans les 36 à 72 heures.

5. Effets indésirables connus

- **Tératogènes,**
- Risque hémorragique.

6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte

Les AVK sont responsables d'un syndrome malformatif, notamment :

- Hypoplasie des os propres du nez,
- Ponctuations épiphysaires

(chez environ **4 à 7 %** des fœtus exposés entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée).

- Et d'anomalies du système nerveux central et des yeux

(chez 1 à 2 % des fœtus exposés au-delà de cette période).

Une perte embryonnaire ou fœtale, des hémorragies fœtales et/ou néonatales sont possibles pendant toute la durée d'une grossesse exposée aux AVK.

En conséquence, les AVK sont contre-indiqués au cours de la grossesse, sauf chez les femmes portant une valve cardiaque mécanique (car risque thromboembolique majoré).

Chez les femmes en âge de procréer traitées par un AVK,

Il existe une **mise en garde** à leur égard :

- Être informées des risques,
- Avoir une contraception efficace,
- Anticiper un projet de grossesse pour substituer l'AVK par une alternative thérapeutique plus sûre.

Tableau 18 : Evolutions des informations disponibles concernant les AVK, auprès des PS et des patients

<p>2008</p> <p>« Schéma commun AVK – ANSM » et section 4.6 du RCP</p>	<p>Avec tous les AVK, un syndrome malformatif a été décrit dans l'espèce humaine dans environ 4 à 7 % des grossesses entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée (malformations des os propres du nez, ponctuations épiphysaires).</p> <p>Une fœtopathie cérébrale survient dans 1 à 2 % des cas au-delà de cette période.</p> <p>Une possibilité de perte embryonnaire est rapportée pendant toute la durée de la grossesse.</p> <p>En conséquence, <u>chez les femmes en âge de procréer, une contraception est souhaitable</u> lors de l'utilisation d'AVK.</p> <p>Chez la femme enceinte, la prescription des AVK doit être exclusivement réservée au cas où l'héparine ne peut être utilisée.</p>
<p>Avril 2009</p> <p>Informations dans le carnet de suivi</p>	<p>Dans la rubrique : « <i>Cas particulier : la grossesse</i> », on retrouve les informations suivantes :</p> <p>« Informez votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous souhaitez l'être ».</p> <p>« En général, l'utilisation des AVK est déconseillée pendant la grossesse. Il existe d'autres types de traitement anticoagulant que votre médecin pourra alors vous prescrire ».</p>
<p>Août 2018</p> <p>Mise à jour du carnet de suivi</p>	<p><u>En août 2018</u>, le carnet de suivi a été mis à jour (Cespharm), on y retrouve :</p> <p>« S'ils sont pris pendant la grossesse, les AVK peuvent nuire gravement à l'enfant à naître en provoquant des malformations (notamment de la face, du squelette et du cerveau), un retard de croissance, des hémorragies chez l'enfant à naître ou le bébé et des morts intra-utérines. Ces risques existent pendant toute la grossesse.</p> <p>Votre médecin devra vous en informer.</p> <p>Femmes en âge d'avoir des enfants, <u>vous devez utiliser une contraception efficace</u> pendant le traitement.</p> <p>Anticipez un projet de grossesse : prévenez votre médecin avant même l'arrêt de votre contraception, afin qu'il puisse arrêter l'AVK avant le début de la grossesse (sauf cas très particulier).</p> <p>Il existe d'autres types de traitement anticoagulant que votre médecin pourra alors vous prescrire. »</p>
<p>1^{er} décembre 2018</p>	<p>Les AVK deviennent contre-indiqués pendant la grossesse sauf quand la femme est porteuse de valves cardiaques.</p> <p>Pour les femmes en âge de procréer traitées par un AVK, une information doit être délivrée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sur les risques en cas d'exposition au cours de la grossesse. • Sur la mise en place d'une contraception efficace pendant le traitement. • Sur l'anticipation du projet de grossesse pour adapter le traitement avec la substitution par une alternative thérapeutique plus sûre.

7. Le PGR

Les AVK sont le premier responsable d'accidents iatrogènes graves. En effet, tout anticoagulant expose à un risque hémorragique.

En 2004, Un « *Carnet de surveillance des patients sous AVK* » a été mis en place. Il s'agit d'un outil d'information sur le traitement par AVK afin de mieux le comprendre et de savoir comment le prendre. Mais également d'un outil de prévention des risques et d'adhésion au traitement.

Il permet de faire le lien entre le patient et les professionnels de santé.

8. Evolution des informations disponibles auprès des PS et des patients

Jusqu'à 2018, le carnet de suivi remis à la patiente présentait une rubrique « *Cas particulier : la grossesse* », avec comme précision « En général, l'utilisation des AVK est déconseillée pendant la grossesse ». (Voir **figure 7** ci-après).

En 2009, l'Afssaps (actuel ANSM) publie les conseils pratiques pour le personnel soignant, sans aucune mention des risques de malformations pour le fœtus en cas de grossesse.

Depuis 2018, la rubrique du carnet de suivi est étoffée, le risque de malformations y est mentionné et décrit.

L'obligation d'avoir recours à une contraception y est précisée et il est conseillé d'anticiper une grossesse. (Voir **figure 8** ci-après).

En décembre 2018, l'ANSM contre-indique l'utilisation des AVK pendant la grossesse sauf chez la femme porteuse de valves cardiaques.

QUELS SONT LES RISQUES D'UN TRAITEMENT PAR AVK ?

Le principal risque des traitements AVK est le risque de saignements (hémorragie). Il est lié à l'action même du médicament ; il faut donc être vigilant.

Une hémorragie doit être suspectée dans les circonstances suivantes :

- ➔ **INR supérieur à la valeur « haute »** fixée par votre médecin traitant
- ➔ **Apparition d'un saignement**, même s'il semble mineur :
 - saignement des gencives, du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale),
 - présence de sang dans les urines,
 - règles anormalement abondantes,
 - apparition de « bleus » (hématomes),
 - présence de sang rouge dans les selles ou selles noires,
 - vomissements ou crachats sanglants,
 - saignement qui ne s'arrête pas.
- ➔ **Apparition de signes pouvant évoquer un saignement interne, non visible :**
 - fatigue inhabituelle, essoufflement anormal,
 - pâleur inhabituelle,
 - mal de tête ne cédant pas au traitement,
 - malaise inexpliqué.

Dans toutes ces situations, vous devez contacter rapidement un médecin qui prendra les mesures nécessaires dont une prise de sang pour détermination de l'INR.

Cas particulier : la grossesse

Informez votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous souhaitez l'être. En général, l'utilisation des AVK est déconseillée pendant la grossesse. Il existe d'autres types de traitement anticoagulant, que votre médecin pourra alors vous prescrire.

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)

5



Figure 7 : Carnet d'information et de suivi du traitement par AVK (2009)



Figure 8 : Carnet d'information et de suivi du traitement par AVK (2018)

9. Pendant la grossesse

En cas de poursuite d'un traitement par AVK pendant la grossesse, la patiente doit être pleinement informée des risques pour le fœtus et orientée vers un Centre pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal. En raison du risque hémorragique du partum, la substitution par l'héparine s'impose à partir de la 36^{ème} semaine d'aménorrhée.

Cas particulier: la grossesse

En cas de prise pendant la grossesse, ce médicament **peut nuire gravement à l'enfant à naître. Les AVK ne doivent jamais être utilisés pendant la grossesse, sauf cas très particulier.**

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, **vous devez utiliser une contraception efficace** pendant le traitement et prévenir votre médecin si vous souhaitez être enceinte ou pensez l'être. Consultez la page « AVK : Grossesse et femmes en âge d'avoir des enfants ».

L'allaitement

L'allaitement est contre-indiqué pendant un traitement par fluindione. Par contre, l'allaitement est possible pendant un traitement par warfarine ou acénocoumarol en raison d'un très faible passage dans le lait maternel.

II. Les antimitotiques

A. Méthotrexate ⁽⁸⁰⁻⁸⁴⁾

1. Classe pharmacothérapeutique

Immunosuppresseur

2. Spécialités et dosages

- Imeth® (2,5 mg cp ; 10 mg cp séc ; 7,5 mg/0,3 ml ; 10 mg/0,4 ml ; 12,5 mg/0,5 ml ; 15 mg/0,6 ml ; 17,5 mg/0,7 ml ; 20 mg/0,8 ml ; 22,5 mg/0,9 ml ; 25 mg/ml sol inj en seringue préremplie)
- Ledertrexate® 50mg/2 ml sol inj
- Metoject® 7,5 mg/0,15 ml ; 10 mg/0,20 ml ; 12,5 mg/0,25 ml ; 15 mg/0,30 ; 17,5 mg /0,35 ml ; 20 mg/0,40 ml ; 22,5 mg/0,45 ml ; 25 mg/0,50 ml ; 27,5 mg/0,55 ml ; 30 mg/0,60 ml ; sol inj en stylo prérempli
7,5 mg/0,15 ml ; 10 mg/0,2 ml ; 15 mg/0,3 ml ; 20 mg/0,4 ml ; 25 mg/0,5 ml sol inj en seringue préremplie
- Nordimet® 7,5 mg ; 10 mg ; 12,5 mg ; 15 mg ; 17,5 mg ; 20 mg ; 22,5 mg ; 25 mg sol inj en stylo prérempli ;
- Novatrex® 2,5 mg cp
- Prexate® 7,5 mg/0,30 ml ; 10 mg/0,40 ml ; 12,5 mg/0,31 ml ; 15 mg/0,38 ml ; 17,5 mg/0,44 ml ; 20 mg/0,50 ml ; 25 mg/0,63 ml sol inj en seringue préremplie ;
- Methotrexate génériques

3. Indications

Le méthotrexate est utilisé dans la prise en charge de :

- cancers bronchopulmonaires à petites cellules,
- cancers de l'ovaire,
- cancers de la vessie,
- cancers du sein,
- cancers otorhinolaryngologiques,
- choriocarcinomes placentaires,

- leucémies aiguës lymphoblastiques,
- lymphomes malins non hodgkiniens,
- maladies de Crohn,
- polyarthrites chroniques juvéniles,
- polyarthrites rhumatoïdes,
- psoriasis étendus et sévères,
- rhumatismes psoriasiques,
- sarcomes des os.

4. Mécanisme d'action

Le méthotrexate (acide 4-amino-10-méthylfolique) est un antagoniste de l'acide folique qui inhibe la réduction de l'acide folique et la prolifération des cellules tissulaires.

Le méthotrexate est une substance phase-dépendante dont la principale action est dirigée sur la phase S du cycle cellulaire. Il agit généralement de façon plus efficace sur les tissus en prolifération active tels que les cellules malignes, la moelle osseuse, les cellules fœtales, l'épithélium cutané, les muqueuses buccale et intestinale et les cellules de la vessie.

5. Effets indésirables connus

- **Tératogènes,**
- Troubles gastro-intestinaux (par ex. stomatite, dyspepsie, douleur abdominale, nausées, perte d'appétit).
- Anomalies des tests de la fonction hépatique (par ex. élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de la bilirubine, de la phosphatase alcaline).
- Leucopénie, anémie, thrombocytopénie.
- Maux de tête.
- Fatigue,
- Somnolence,
- Pneumonie, alvéolite/pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie.

- Ulcères buccaux.
- Diarrhée.
- Exanthème, érythème et prurit.

6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse pour des indications non oncologiques. (En effet, il est tératogène chez l'homme.)

Dans le RCP, on trouve les informations suivantes : « Des avortements spontanés ont été rapportés chez 42,5 % des femmes enceintes exposées à un traitement par méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine), contre un taux de 22,5 % rapporté chez des patientes dont la maladie présente des caractéristiques comparables et qui sont traitées par des médicaments autres que le méthotrexate.

Des anomalies congénitales majeures ont été observées pour 6,6 % des naissances vivantes chez les femmes exposées à un traitement par méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine) pendant la grossesse, contre approximativement 4 % des naissances vivantes chez des patientes dont la maladie présente des caractéristiques comparables et qui sont traitées par des médicaments autres que le méthotrexate ».

Par conséquent, il existe une **mise en garde** pour les femmes en âge de procréer. Elles doivent donc éviter une grossesse pendant le traitement par méthotrexate et utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement (cf *Mises en garde et Précautions d'emploi*).

Avant le début du traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque de malformations associé au méthotrexate et il convient d'exclure avec certitude une grossesse en prenant des mesures appropriées, par exemple un test de grossesse.

Pendant le traitement, les tests de grossesse doivent être répétés en cas de nécessité clinique (par exemple suite à une interruption de la contraception). Les femmes en âge de procréer doivent être conseillées par rapport à la prévention d'une grossesse et à sa planification.

7. Documentation disponible auprès de la femme en âge de procréer

Le méthotrexate fait l'objet d'un plan de gestion de risque (PGR).

Dans ce cadre, un document est disponible pour les patients sous la forme d'un feuillet.

Il est intitulé « *Méthotrexate, modalités de prise des comprimés* ».

L'objectif de ce feuillet est de prévenir le risque de surdosage et de rappeler que le méthotrexate sous forme de comprimés ne se prend qu'une seule fois par semaine.

FEUILLETS À REMETTRE AUX PATIENTS

MÉTHOTREXATE
MODALITÉS DE PRISE DES COMPRIMÉS

A l'attention des patients traités par méthotrexate par voie orale

Plusieurs patients sous méthotrexate ont pris leurs comprimés tous les jours au lieu d'une seule fois par semaine. Ce type d'erreur est dangereux : il conduit à un surdosage qui peut provoquer des effets indésirables graves, pouvant être d'issue fatale.

MÉTHOTREXATE
VOIE ORALE
Une prise
1 jour par semaine

- 1 Soyez vigilants et respectez strictement la prise 1 seule fois par semaine (prise unique).
- 2 Si ce n'est pas déjà fait, discutez avec votre médecin du jour qui vous convient le mieux.
- 3 Demandez à votre pharmacien de l'indiquer sur la boîte de votre médicament ou sur cette fiche.
- 4 Pour éviter toute erreur sur le jour de prise, reportez aussi la date dans votre agenda ou sur un calendrier.

A REMPLIR PAR VOTRE PHARMACIEN
(cette fiche est à conserver avec votre traitement) :

NOM DU MÉDICAMENT PRESCRIT : _____

Dose par semaine (mg)	
Nombre de comprimé(s) PAR SEMAINE EN 1 PRISE UNIQUE	

COCHEZ LE JOUR DE PRISE DES COMPRIMÉS (ET UNIQUEMENT 1 JOUR PAR SEMAINE) :

	LUNDI	MARDI	MERCREDI	JEUDI	VENDREDI	SAMEDI	DIMANCHE
Nombre de comprimé(s)							

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin ou un service médical d'urgences (15).

SYMPTÔMES LIÉS AU SURDOSAGE

Un surdosage peut se traduire par un ou plusieurs des symptômes suivants : ecchymoses (bleus) ou saignements inexpliqués, fatigue inhabituelle, fièvre, plaies ou inflammation de la bouche, nausées, vomissements, diarrhées sévères, selles foncées ou sang dans les selles.

Pour toute question ou pour plus d'information, consultez la notice présente dans la boîte ou contactez votre médecin ou votre pharmacien.

DOCUMENT VALIDÉ PAR L'ANSM

NORDIC   SANOFI 

Figure 9 : Méthotrexate, modalités de prise des comprimés

Aucune mention de la grossesse ainsi que du devoir d'avoir recours à une contraception efficace n'y apparaît.

Cependant, des associations de patients mettent à disposition des patients des documents d'information.

En effet, l'association AFA Crohn RCH France (Association François Aupetit), organisation de soutien aux malades et à la recherche sur les MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales) a mis en ligne une fiche « *Méthotrexate* » destinée aux patients.

Cette fiche a été créée par des gastroentérologues spécialistes du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives) afin de mieux faire connaître au patient son traitement et son suivi.

Une rubrique intitulée « *Suivi médical et risques d'effets indésirables* » y apparaît, dans laquelle 8 grands points y sont abordés, et l'on retrouve dans le premier point, des informations concernant le risque de malformations.

En effet, y est transcrit « Le méthotrexate peut entraîner des malformations ; aussi la grossesse est formellement contre-indiquée et une contraception efficace est indispensable (pour plus de renseignements : <http://www.lecrat.org/>) ».

En plus de cela, on retrouve d'autres fiches d'information dont celles du groupe français de recherche sur le psoriasis (GrPso) chargé de promouvoir les connaissances sur le psoriasis auprès des patients, des médecins généralistes et médecins spécialistes et auprès des dermatologues en formation.

Ce groupe a mis en ligne des fiches d'information destinées aux patients afin d'expliquer ce que sont les traitements systémiques du psoriasis et leurs modalités d'utilisation. Elles sont téléchargeables par le dermatologue et le patient.

La fiche concernant l'utilisation du méthotrexate (MTX) s'intitule « *Lettre d'information patient pour le traitement du psoriasis par méthotrexate* ».

Il y est précisé qu'avant de débiter le traitement, un test de grossesse doit être fait pour une femme en âge d'avoir des enfants.

Dans la rubrique « *précautions d'emploi* », il y est précisé que l'utilisation d'une contraception efficace est nécessaire sans toutefois en désigner les raisons que sont les risques de malformations de l'enfant à naître. On retrouve donc ce paragraphe :

« Que vous soyez une femme ou un homme, il ne faut pas de conception pendant le traitement par méthotrexate et dans le mois qui suit l'arrêt chez la femme, ou dans

les 3 mois chez l'homme. Autrement dit une grossesse est contre-indiquée sous traitement. Une contraception efficace est donc nécessaire pendant le traitement et si une grossesse survient, vous devez arrêter le traitement et avertir votre médecin ».

B. Cyclophosphamide ⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾

1. Classe pharmacothérapeutique

Antinéoplasique et immunomodulateur.

2. Spécialités et dosages

- Endoxan® 50 mg cp enr ; 500 mg et 1000 mg pdre p sol inj ;
- Cyclophosphamide génériques

3. Indications

Le cyclophosphamide est utilisé dans la prise en charge de :

- cancers bronchopulmonaires à petites cellules,
- cancers de l'ovaire,
- cancers de la vessie,
- cancers du sein,
- cancers du testicule,
- conditionnement des allo et autogreffes de moelle,
- granulomatoses de Wegener,
- leucémies aiguës lymphoïdes,
- lupus érythémateux aigu disséminés sévères,
- lymphomes malins non hodgkiniens,
- maladies de Hodgkin,
- myélomes multiples,
- néphropathies auto-immunes corticorésistantes,
- neuroblastomes,
- polyarthrites rhumatoïdes,
- sarcomes.

4. Mécanisme d'action

Le cyclophosphamide est un agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine, appartenant à la famille des moutardes azotées agissant après transformation dans l'organisme. Il s'agit d'un immunodépresseur.

Le cyclophosphamide agit par interaction directe sur l'ADN (acide désoxyribonucléique) en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Cette action entraîne des modifications profondes chimiques ou enzymatiques de l'ADN, ainsi que la formation de ponts alcoyles intrabrin ou interbrins, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. Cette action est cycle dépendante, elle respecte les cellules en G0.

5. Effets indésirables connus

- **Tératogènes,**
- Infections,
- Myélosuppression, leucopénie, neutropénie, neutropénie fébrile,
- Immunosuppression,
- Inflammation des muqueuses gastro-intestinales,
- Anomalies de la fonction hépatique,
- Alopécie,
- Cystite, microhématurie, cystite hémorragique, macrohématurie,
- Altération de la spermatogenèse,
- Fièvre, frissons, asthénie, malaise,

6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte

Le cyclophosphamide est contre-indiqué chez la femme enceinte et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

En effet, des cas de malformations avec un tableau malformatif assez homogène (anomalies de membres, atteintes de l'œil, craniosténoses, dysmorphies faciales, atteintes du système nerveux central à type d'hydrocéphalie et microcéphalie) ainsi qu'un retard de croissance intra-utérin et staturo-pondéral ont été rapportés après exposition au cours de la grossesse.

C'est pourquoi, à l'instauration du traitement :

- Les patientes doivent être informées du risque pour le fœtus en cas d'exposition au cours de la grossesse ;
- il importe de vérifier par un test de grossesse, l'absence de grossesse avant l'administration de cyclophosphamide ;
- les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace. En raison du potentiel génotoxique, l'homme traité (ou sa partenaire) doit utiliser une contraception efficace.

7. Découverte d'une grossesse au cours du traitement

Selon le CRAT :

L'évaluation du risque doit être effectuée au cas par cas, en tenant compte notamment de la chronologie de la prise.

En cas de poursuite de la grossesse, un dépistage prénatal ciblé sur les malformations décrites est nécessaire.

III. Lithium ⁽⁸⁹⁻⁹⁴⁾

1. Classe pharmacothérapeutique

Normothymique.

2. Spécialités et dosages

- Teralithe® 250 mg cp séc
- Teralithe LP® 400 mg cp séc LP

3. Indications

- Prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents.
- Traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

4. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé, il agirait au niveau des concentrations des neuromédiateurs (dopamine, glutamate et sérotonine).

5. Effets indésirables connus

- Troubles du rythme,
- Dysthyroïdies,
- Sédation,
- Hypotonie,
- Diabète insipide.

6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte

Taux de malformations :

Le risque global de malformations ne peut être quantifié précisément, mais serait de l'ordre de **3-4 fois** celui observé dans la population générale qui est d'approximativement **2-3 %**.

Une augmentation du taux global des malformations a été observée chez des enfants exposés in utero au lithium.

Il existe une **précaution d'emploi** chez les femmes en âge de procréer.

Type de malformations :

Les malformations observées sont principalement cardiaques dont la maladie d'Ebstein.

7. Informations disponibles

Dans le RCP du médicament (spécialité Téralithe®), dans la section 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement », il est indiqué :

« Chez la femme en âge de procréer, à l'instauration du traitement, on s'assurera de l'absence de grossesse, de la mise en place d'une contraception efficace et la patiente devra être informée du potentiel tératogène du lithium. L'absence de grossesse sera vérifiée régulièrement. »

Il n'y a pas d'autre documentation d'alerte sur les précautions d'emploi concernant les risques de malformations qui n'a été trouvée.

Cependant, sur un site internet spécialisé sur certaines indications de la molécule et destiné aux patients, comme le site « *troubles-bipolaires.com* », dans la rubrique « *traitements médicamenteux* », des **précautions d'emploi** sont mentionnés pour l'utilisation des sels de lithium mais les risques de malformation n'y figurent pas.

De plus, sur le site internet « *psychisme.org* », site de psychopathologie destiné aux professionnels de santé, il n'y a aucune mention du devoir de recourir à une méthode de contraception efficace pour les femmes en âge de procréer dans la fiche concernant le lithium.

Dans la rubrique « *avant emploi* », il est seulement indiqué « il est interdit pendant la grossesse et l'allaitement » et dans la rubrique concernant les bilans, on retrouve cette information : « Attention, le dosage des HCG est obligatoire chez les femmes sans contraception en raison du risque tératogène ».

8. En cas de suspicion d'une grossesse au cours du traitement

Il ne faut pas arrêter brutalement le traitement.

L'avis d'un spécialiste est nécessaire à l'évaluation du bien fondé de la poursuite du lithium en cours de grossesse.

IV. Carbimazole / thiamazole ⁽⁹⁵⁻⁹⁹⁾

1. Classe pharmacothérapeutique

Antithyroïdien de synthèse.

2. Spécialités et dosages

- Néomercazole® 5 mg cp
- Néomercazole® 20 mg cp
- Thyrozol® 5 mg cp
- Thyrozol® 10 mg cp
- Thyrozol® 20 mg cp

3. Indications

Il est indiqué dans le traitement des hyperthyroïdies chez l'adulte et l'enfant.

4. Effets indésirables connus

- Troubles digestifs (nausées, pancréatite aigüe...)
- Arthralgies
- Eruptions cutanées et prurit

5. Mécanisme d'action

Le carbimazole est un antithyroïdien de synthèse qui est rapidement métabolisé en thiamazole biologiquement actif.

On considère que son mode d'action est l'inhibition de l'organification de l'iodure et le couplage de deux résidus de l'iodothyronine qui, en retour, éliminent la synthèse des hormones de la thyroïde.

6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte

Un syndrome polymalformatif est décrit chez des enfants de mère traitée par carbimazole/thiamazole en cours de grossesse.

Ce syndrome surviendrait dans environ **4%** des grossesses exposées. Les malformations peuvent être isolées ou associées.

Il s'agit (par ordre décroissant) :

- D'aplasies circonscrites du cuir chevelu (aplasia cutis),
- D'atrésies des choanes,
- D'atrésies de l'œsophage avec fistule œsotrachéale,
- De dysmorphies faciales (ensellure nasale large, fentes palpébrales obliques en haut, front haut et bombé, narines antéversées),
- D'anomalies de la paroi abdominale (omphalocèles, gastroschisis).
- D'anomalies des mamelons (hypoplasie, absence).

La période à risque est difficile à déterminer. Toute l'organogenèse est concernée (10 premières semaines d'aménorrhée), en particulier au-delà de 6 semaines d'aménorrhée.

Le carbimazole fait l'objet d'une **précaution d'emploi (PE)** chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer.

Il ne doit être administré pendant la grossesse qu'après une évaluation rigoureuse au cas par cas du rapport bénéfique/risque et uniquement à la plus petite dose efficace possible, sans ajout d'hormones thyroïdiennes.

Si le carbimazole est utilisé pendant la grossesse, une surveillance étroite de la mère, du fœtus et du nouveau-né est recommandée.

L'utilisation de carbimazole chez les femmes non enceintes en âge de procréer doit être évaluée en fonction du rapport bénéfique/risque propre à chaque patiente.

7. Evolution des informations disponibles auprès des PS et des patients

Tableau 19 : Evolution des informations disponibles concernant le carbimazole auprès des PS et des patients

<p>2012</p>	<p><u>Dans la section 4.6 du RCP, dédiée à la grossesse, on trouve ce qui suit :</u></p> <p>Quelques anomalies ont été décrites avec le carbimazole ou avec son métabolite actif le méthimazole : aplasies circonscrites du cuir chevelu, atrésies des choanes, atrésies œsophagiennes.</p> <p>Un diagnostic ante-natal (échographique) sera envisagé de manière à dépister certaines des anomalies décrites ci-dessus et à surveiller la thyroïde fœtale.</p> <p>Il sera pratiqué un bilan thyroïdien néonatal.</p>
<p>05/02/2019</p>	<p><u>Une Lettre d'information a été envoyée aux PS :</u></p> <p>« De nouvelles données issues d'études épidémiologiques et de cas rapportés confirment que le carbimazole/thiamazole est susceptible de provoquer des malformations congénitales, en particulier en cas d'administration au cours du premier trimestre de grossesse et à des doses élevées.</p> <p>Parmi les malformations rapportées figurent : aplasie cutanée congénitale (absence d'une partie de la peau (souvent localisée au niveau de la tête)), malformations cranio-faciales (atrésie choanale, dysmorphisme facial), anomalies au niveau de la paroi abdominale et du système gastro-intestinal (exomphalocèle, atrésie de l'œsophage, anomalie du canal omphalo-mésentérique) et communication inter-ventriculaire.</p> <p><u>Recommandations :</u></p> <p>Ainsi, il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par carbimazole/thiamazole.</p> <p>L'utilisation de carbimazole/thiamazole pendant la grossesse doit être réservée aux situations pour lesquelles un traitement définitif (thyroïdectomie, traitement par iode radioactif) de la maladie sous-jacente n'était pas adapté avant la grossesse et en cas d'apparition ou de</p>

	<p>réapparition de la maladie au cours de la grossesse.</p> <p>Carbimazole/thiamazole ne doit être administré pendant la grossesse qu'après une évaluation rigoureuse au cas par cas du rapport bénéfique/risque et uniquement à la plus petite dose efficace possible, sans ajout d'hormones thyroïdiennes ».</p> <p>Si le carbimazole/thiamazole est utilisé pendant la grossesse, une surveillance étroite de la mère, du fœtus et du nouveau-né doit être mise en place. Le RCP et la notice des spécialités pharmaceutiques contenant du carbimazole/thiamazole seront modifiés en conséquence ».</p>
--	--

Ce n'est qu'en 2019 que l'utilisation d'une contraception efficace est recommandée. En effet, dans les *mises en garde et précautions d'emploi*, on retrouve depuis 2019 cette recommandation : « Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement ».

8. Documentation disponible

Il n'y a pas de documentation spécifique à l'attention des patients et des professionnels de santé.

9. En cas de découverte d'une grossesse

Il faut informer la patiente des effets indésirables possibles sur son enfant à naître. Si un traitement antithyroïdien doit être poursuivi, le choix thérapeutique dépendra de l'âge gestationnel :

Au 1^{er} trimestre :

- On préférera le propylthiouracile (sauf si mauvaise tolérance ou inefficacité),
- Le fœtus doit être surveillé par échographie.

Au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre :

- L'utilisation du carbimazole est possible à la posologie la plus faible possible,
- Il faut prévoir une surveillance échographique de la thyroïde fœtale.

V. Les antiépileptiques

A. Carbamazépine ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾

1. Classe pharmacothérapeutique

Antiépileptique, dérivé du carboxamide.

2. Spécialités et dosages

- Tégrétol® 200 mg cp séc
- Tégrétol® LP 200 mg cp pellic séc LP
- Tégrétol® LP 400 mg cp pellic séc LP
- Tégrétol® 20 mg/ml susp buv
- Carbamazépine génériques

3. Indications

La carbamazépine est utilisée dans le traitement de l'épilepsie, des troubles bipolaires et des douleurs neuropathiques.

4. Mécanisme d'action

La carbamazépine agit principalement sur les canaux sodiques voltage-dépendants, les autres mécanismes d'action étant partiellement élucidés.

Par ailleurs, la diminution de la libération du glutamate et la stabilisation des membranes neuronales peuvent essentiellement expliquer les effets antiépileptiques. Les propriétés antimaniaques de la carbamazépine semblent être dues à l'effet dépressif sur la régénération de la dopamine et de la noradrénaline.

5. Effets indésirables connus

- Leucopénie,
- Thrombocytopénie, hyperéosinophilie,
- Œdème, rétention liquidienne, prise de poids, hyponatrémie liée à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique,
- Ataxie, sensations vertigineuses, somnolence,

- Diplopie, céphalées,
- Troubles de l'accommodation,
- Vomissements, nausées,
- Sécheresse de la bouche,
- Urticaire parfois sévère, réactions cutanées allergiques,
- Fatigue,
- Augmentation isolée de la gammaglutamyltranspeptidase,
- Elévation des phosphatases alcalines.

6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte

La carbamazépine fait l'objet d'une **mise en garde** spéciale auprès des femmes enceintes et des femmes en âge de procréer (rubrique 4.4 *Mises en garde spéciales*), un encadré spécial est dédié à son utilisation :

Femmes en âge de procréer et femmes enceintes

La carbamazépine ne doit pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène, en raison de son potentiel tératogène (voir rubrique 4.6). En cas d'instauration d'un traitement par carbamazépine chez une femme en âge de procréer :

- on s'assurera de l'absence de grossesse ;
- la patiente doit être complètement informée des risques associés à l'utilisation de la carbamazépine pendant la grossesse ;
- la patiente doit utiliser une contraception efficace, en tenant compte du risque d'échec des contraceptifs hormonaux en raison du caractère inducteur enzymatique de la carbamazépine (voir rubriques 4.5 et 4.6).

Le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement, à la puberté, et de manière urgente lorsqu'une femme en âge de procréer, traitée par carbamazépine, envisage une grossesse ou en cas de grossesse.

Il s'agit d'informations générales à donner à la patiente. Il faut s'assurer de l'absence de grossesse au préalable et donc la nécessité de l'utilisation d'une contraception efficace durant le traitement et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement. De plus, il faudra prendre en compte le risque d'échec des contraceptifs hormonaux lié au traitement (effet inducteur enzymatique).

7. En cas de suspicion de grossesse durant le traitement

La suite de la prise en charge dépendra de l'indication du traitement, il faudra consulter le médecin.

B. Phénobarbital et apparentés ^(103, 104)

1. Classe pharmacothérapeutique

Antiépileptique (barbiturique) ou anticonvulsivant.

2. Spécialités et dosages

- Gardenal® 10 mg cp
- Gardenal® 50 mg cp
- Gardenal® 100 mg cp
- Gardenal® 40 mg/2 ml pdre/solv p sol inj
- Gardenal® 200 mg/4 ml pdre/solv p sol inj
- Alepsal® 15 mg cp ; 50 mg cp ; 100 mg cp ; 150 mg cp

3. Indications

- Traitement des épilepsies partielles et généralisées, en monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique ;
- Traitement des états de mal épileptique

4. Mécanisme d'action

Le phénobarbital est un barbiturique. Il présente des propriétés anticonvulsivantes, sédatives et hypnotiques.

5. Effets indésirables

- Somnolence,
- Anomalies du comportement, agitation, agression,
- Dermatite allergique (en particulier, éruptions maculo-papuleuses morbiliformes ou scarlatiniformes),
- Augmentation des gammaglutamyltransférases, des transaminases et/ou des phosphatases alcalines,
- Rétraction de l'aponévrose palmaire (maladie de Dupuytren),
- Nausées, vomissements.

6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte

Le phénobarbital traverse le placenta et les concentrations maternelles et néonatales sont similaires.

Le taux de malformations est d'environ 3 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 2-3 %.

Les types de malformations sont les fentes labiales et/ou palatines, des malformations cardiaques et d'hypospadias. Des dysmorphies faciales, des microcéphalies et des hypoplasies des ongles et des doigts.

Chez les femmes en âge de procréer, le phénobarbital fait l'objet d'une mise en garde, Il est ainsi recommandé d'avoir recours à des alternatives thérapeutiques moins tératogènes.

En cas d'instauration d'un traitement par phénobarbital :

- On s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte,
- Les patientes doivent être informées des risques de l'utilisation de phénobarbital pendant la grossesse et de la nécessité d'anticiper un projet de grossesse ;
- Les patientes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement, (le traitement ayant un caractère inducteur enzymatique, il peut conduire à l'échec des contraceptifs oraux).

7. En cas de suspicion de grossesse au cours du traitement

On préférera, si possible, utiliser un autre antiépileptique en cours de grossesse.

Si l'interruption du phénobarbital est impossible car elle risque de compromettre gravement l'équilibre maternel, sa poursuite est envisageable.

En cas d'exposition au phénobarbital au 1^{er} trimestre de la grossesse :

- Informer la patiente des effets du phénobarbital au cours de la grossesse,
- Compte tenu des effets malformatifs évoqués, la surveillance prénatale sera orientée sur le cœur, la face et les organes génitaux externes.

C. Primidone ^(105, 106)

1. Classe pharmacothérapeutique

Antiépileptiques (barbituriques et dérivés), anticonvulsivant.

2. Spécialité et dosage

Mysoline® 250 mg cp.

3. Indications

Traitement des épilepsies partielles et généralisées en monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique.

4. Mécanisme d'action

L'activité de ce médicament s'explique par les propriétés antiépileptiques de trois substances actives, la primidone elle-même et ses deux principaux métabolites (phénobarbital et phényl-éthyl-malondiamide).

5. Effets indésirables

- Somnolence, vertiges et ataxie ;
- Réaction idiosyncrasique pouvant entraîner des troubles de la vision, nausées, céphalées, vertiges, vomissements, un nystagmus et une ataxie.

6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte

Le phénobarbital (métabolite de la primidone) peut entraîner un risque de malformations **environ 3 fois supérieur** à celui de la population générale qui est de **2-3 %**, en particulier des fentes labiales et/ou palatines, de malformations cardiaques et d'hypospadias. Des dysmorphies faciales, des microcéphalies et des hypoplasies des ongles et des doigts sont également possibles.

La primidone fait l'objet d'une **mise en garde**, elle ne doit pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène.

Chez une femme en âge de procréer, on s'assurera de l'absence de grossesse et on l'informerá du risque en cas d'exposition au cours de la grossesse.

Compte tenu des risques tératogènes et mutagènes, les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 5 mois après l'arrêt du traitement.

Le traitement par Mysoline® (un inducteur enzymatique) peut conduire à une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone.

7. En cas de suspicion de grossesse

Une visite préconceptionnelle est recommandée.

L'arrêt du traitement doit être envisagé sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène.

La patiente doit être pleinement informée des risques.

D. Topiramate ^(107, 108)

1. Classe pharmacothérapeutique

Antiépileptique.

2. Spécialités et dosages

- Epitomax® 15 mg, gélule
- Epitomax® 25 mg, gélule
- Epitomax® 50 mg, gélule
- Epitomax® 50 mg, comprimé pelliculé
- Epitomax® 100 mg, comprimé pelliculé
- Epitomax® 200 mg, comprimé pelliculé

- Topiramate génériques

3. Indications

Le topiramate est utilisé :

- Dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation en monothérapie ou en association à d'autres antiépileptiques ;
- Dans le traitement prophylactique de la migraine ;
- Dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

4. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action précis du topiramate n'est pas connu. Il agirait en potentialisant l'activité du neurotransmetteur inhibiteur GABA.

5. Effets indésirables connus

- Rhino-pharyngite
- Dépression
- Paresthésie, somnolence, sensation vertigineuse
- Nausée, diarrhée
- Fatigue
- Perte de poids

6. Utilisation chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte

Chez la femme, le topiramate passe le placenta.

Après exposition au cours du premier trimestre de grossesse, les fœtus exposés au topiramate en monothérapie ont un risque accru de malformations congénitales, en particulier :

- Fente labiale/fente palatine,
- Hypospadias et anomalies impliquant différents systèmes,
- Retard de croissance.

C'est pourquoi, dans l'indication prophylaxie de la migraine, le topiramate est contre-indiqué pendant la grossesse ainsi que chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace.

Dans le RCP du topiramate, une rubrique « *femmes en âge de procréer* » est dédiée dans les « *Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi* ».

Il y est précisé qu'avant d'initier le traitement avec topiramate chez une femme en âge de procréer, un test de grossesse doit être réalisé et une méthode de contraception hautement efficace doit être conseillée.

La patiente doit être pleinement informée des risques liés à l'utilisation du topiramate au cours de la grossesse.

E. Evolution des informations pour les antiépileptiques

1. Evolution des informations disponibles auprès des PS et des patients (109-112)

Tableau 20 : Evolution des informations disponibles concernant les antiépileptiques auprès des PS et des patients

24 Avril 2019	<u>Point d'information de l'ANSM</u> <i>Antiépileptiques au cours de la grossesse : Etat actuel des connaissances sur les risques de malformations et de troubles neurodéveloppementaux.</i> <u>Concernant le risque de malformations :</u> « Parmi les antiépileptiques pour lesquels les données issues de la littérature sont les plus importantes, le niveau de risque peut être hiérarchisé. Ainsi, outre le valproate qui est l'antiépileptique entraînant le plus de malformations, cinq autres substances présentent à ce jour un risque de malformations élevé par rapport à la fréquence observée dans la population générale : le topiramate, le phénobarbital, la primidone, la carbamazépine et la (fos) phénytoïne. »
14 mai 2019	<u>CSST (Comité Scientifique Spécialisé Temporaire) ANSM</u> Renforcement des mesures de réduction de risques liés à l'exposition in utero aux antiépileptiques.

2. Documentation disponible

Sur le site de l'ANSM, on trouve un document (**Figure 10**) à destination des patientes en âge de procréer prenant des antiépileptiques, il s'agit de suivre différentes recommandations.

Antiépileptiques et grossesse : recommandations à destination des femmes en âge d'avoir des enfants traitées par un antiépileptique

- Vous êtes enceinte :** consultez sans délai votre médecin qui vous dira s'il faut modifier votre traitement
- Vous envisagez une grossesse :** consultez votre médecin pour réévaluer votre traitement avant d'être enceinte
- Dans tous les cas :**
 - N'arrêtez pas et ne modifiez pas votre traitement sans l'avis de votre médecin ou pharmacien
 - Votre traitement doit être réévalué par un professionnel de santé régulièrement même en l'absence de projet de grossesse
 - Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions

anasm

@ansm ansm.sante.fr

Figure 10 : Antiépileptiques et grossesse : Informations patientes

PARTIE 4 :

Vers une nouvelle harmonisation des recommandations

A. Une constante évolution des données ⁽¹¹³⁻¹¹⁷⁾

Comme nous avons pu le constater avec le médicament mycophénolate ainsi qu'avec les anti-coagulants, les données sont mises à jour continuellement dans le RCP et les mesures de minimisation de risques évoluent en conséquence.

Par exemple, depuis la fin de l'année 2018, plusieurs médicaments ont vu leurs recommandations liées au risque de malformations évoluer :

Tableau 21 : Médicaments dont des mesures concernant le risque de malformations ont été mises à jour récemment

Dates	Nom des molécules	Nouvelles mesures de minimisation des risques
Octobre 2018	Acétazolamide	<ul style="list-style-type: none">- CI chez la femme enceinte (1er trimestre pour Diamox®).- Concernant les femmes en âge de procréer, elles doivent être informées du risque et utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
Juillet 2019	Modafinil	<ul style="list-style-type: none">- Ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace et ce, <u>jusqu'à 2 mois</u> après l'arrêt du traitement.
Sept 2019	Fingolimod	CI chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer.
Juin 2020		Mise à disposition d'une nouvelle carte patiente spécifique à la grossesse.
Décembre 2019	Ondansétron	L'ondansétron ne doit pas être prescrit pendant le premier trimestre de la grossesse et d'autres alternatives thérapeutiques sont à privilégier durant cette période.

B. Les pictogrammes « grossesse » ^(118, 119)

C'est suite à « l'Affaire Dépakine » que le décret pictogramme « grossesse » a été publié en 2017.



Figure 11 : Pictogrammes Grossesse "danger" et "interdit"

En effet, ce décret impose l'apposition d'un pictogramme « **danger** » ou « **interdit** » sur le conditionnement extérieur de médicaments présentant des effets fœtotoxiques et/ou tératogènes sur la base des informations retrouvées dans les RCP.

Un troisième modèle de pictogramme a été spécifiquement prévu pour les produits à base de valproate de sodium.

La mise en place de ces pictogrammes n'a pas été reçue positivement par tous, en effet, le CRAT qualifie cette intention comme bonne mais juge néanmoins le résultat « calamiteux ».

Selon le site du CRAT, seuls les médicaments qu'elle a définis comme « dangereux » (Cf **Tableau 2** p. 33) devraient présenter une telle alerte visuelle.

De plus, dans un communiqué publié le 25 septembre 2019 par l'Académie Nationale de Pharmacie, il y est précisé que **60 à 70%** des spécialités sont dotées, à ce jour, d'un pictogramme grossesse alors que seuls **10%** des spécialités devraient être concernées en France en raison d'un risque embryonnaire ou fœtal avéré chez l'être humain.

Une modification du décret est demandée et l'Académie Nationale de Pharmacie en accord avec le CRAT, recommande :

- Le maintien d'un pictogramme uniquement sur le conditionnement extérieur des médicaments avérés dangereux pour l'humain,

- De ne conserver qu'un seul type de pictogramme : « **Médicament + Grossesse = Danger** » ; l'usage de ces médicaments pendant la grossesse devant faire l'objet d'un dialogue singulier entre le médecin et la patiente.

C. La cellule reproduction, grossesse - allaitement ⁽¹²⁰⁾

Il s'agit d'une nouvelle entité multidisciplinaire au sein de l'ANSM chargée des activités de surveillance et d'évaluation des risques liés à l'exposition aux médicaments lors de la grossesse, de l'allaitement et sur la reproduction.

Elle a été mise en place en 2017 et son rôle est d'apporter une expertise spécifique en préclinique, en clinique et en pharmaco-épidémiologie.

D. Une évolution prochaine pour les antiépileptiques ^(121, 122)

En France, il est estimé que 100 000 patientes épileptiques sont en âge de procréer et la majorité d'entre elles est traitée par des antiépileptiques. De plus, certains antiépileptiques présentent d'autres indications telles que des pathologies psychiatriques pouvant également toucher les jeunes femmes.

Face aux enjeux de santé publique que représentent les risques de malformations et de développement pour l'enfant à naître qui a été exposé aux antiépileptiques, une évaluation de l'ensemble de cette classe thérapeutique a été effectuée.

Les résultats de cette évaluation ont été publiés sous la forme d'un rapport en avril 2019, par l'ANSM, intitulé : « *Antiépileptiques au cours de la grossesse : Etat actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neurodéveloppementaux* ». Il apparaît dans ce rapport une hiérarchisation des risques de malformations selon les molécules. En effet, on peut y lire : « Outre le valproate qui est l'antiépileptique entraînant le plus de malformations, cinq autres substances présentent à ce jour un risque de malformation élevé par rapport à la fréquence observée dans la population générale : le topiramate, le phénobarbital, la primidone, la carbamazépine et la (fos) phénytoïne ».

Tableau 22 : Hiérarchisation du risque malformatif des antiépileptiques



A la suite de la publication de ce rapport, le 14 mai 2019, s'est tenu un comité d'experts, le CSST, au sein de l'ANSM. Ce groupe d'experts s'est réuni afin de donner un avis sur de nouvelles mesures de réduction des risques pour chaque antiépileptique disponible en France.

L'Ordre des pharmaciens a recommandé avant tout une **harmonisation de la réglementation** : « les règles étant déjà suffisamment nombreuses et différentes

pour les médicaments sous programme de prévention de la grossesse, quelle que soit leur classe thérapeutique ».

Les experts souhaiteraient renforcer les informations pour l'ensemble des antiépileptiques commercialisés en France et renforcer l'information sur les risques ainsi que les conditions de prescription et de délivrance des molécules les plus à risque (hors valproate).

Ci-dessous, les recommandations du CSST :

- Mise en place d'un carnet de suivi pour les patientes atteintes d'épilepsie à partir de l'âge de 10 ans
- Mise en place de mesures spécifiques aux antiépileptiques à risque malformatif augmenté avéré, telles que :
 - Une consultation annuelle obligatoire avec un spécialiste de l'épilepsie afin de confirmer la nécessité du traitement ;
 - Le renforcement de l'information des patientes sur les risques au travers d'un document d'information signé par la patiente (ou son représentant légal) et le spécialiste de l'épilepsie ;
 - Le conditionnement de la délivrance de ces médicaments à la mention sur l'ordonnance de la date et la signature de ce document d'information ;
- Concernant les antiépileptiques à risque malformatif potentiel ou pour lesquels la fréquence globale de malformation ne semble pas augmentée :
 - Le CSST recommande d'avoir recours au carnet patient et que l'avis d'un spécialiste de l'épilepsie soit recherché pour tout projet de grossesse chez une patiente épileptique traitée par plusieurs médicaments antiépileptiques ;
- L'adaptation et l'harmonisation des pictogrammes « grossesse » sur les conditionnements extérieurs conformément au rapport publié ;
- La mise en place d'un registre national de surveillance des grossesses sous antiépileptiques.

E. Le nouveau registre national ⁽¹²³⁻¹²⁶⁾

En 2018, l'ANSM a lancé un appel d'offres afin de créer un réseau de surveillance des risques médicamenteux pendant la grossesse.

L'équipe « Médicaments, reproduction, grossesse et allaitement » du service de pharmacologie médicale et clinique du CHU de Toulouse, a été choisie pour assurer la mise en place et la coordination d'un réseau national permettant de renforcer la vigilance concernant les risques liés à l'exposition médicamenteuse au cours de la grossesse.

Cette équipe travaille depuis plus de 20 ans sur le sujet de « médicaments et grossesse » et a déjà mis en place plusieurs bases de données de référence, parmi lesquelles :

- EFEMERIS (Evaluation chez la Femme Enceinte des MÉdicaments et de leurs RISque), qui permet notamment l'évaluation du risque des médicaments pendant la grossesse en croisant les données de prescription de médicaments et les informations concernant les issues de grossesse. (Plus de 135 000 grossesses ont déjà été répertoriées).
- POMME (PrescriptiOn Médicaments Mères Enfants), qui contient des données sur l'exposition aux médicaments depuis la vie intra-utérine jusqu'aux 7 ans des enfants. Cette base de données a pour objectif d'évaluer les effets au long cours des médicaments pris par les mères pendant la grossesse.

Ce nouveau réseau s'intitule **REGARDS** (REproduction Gestation And Risk of DrugS) et est composé

- Des 6 registres de malformations congénitales (Il s'agit des registres de Santé Publique France, qui est chargé de la surveillance des anomalies congénitales, un 7^{ème} registre est actuellement en appel à projet) ;
- Des CRPV ;
- De l'institut de mathématiques et informatique et de l'INSERM ;
- Du CRAT.

Ce réseau mettra en commun des ressources et des expertises déjà existantes (telles que EFEMERIS...). Il a pour objectifs :

- La surveillance de l'exposition aux médicaments pendant la grossesse ;

- La détection de signaux pour augmenter la réactivité lors d'alertes ;
- La quantification du risque tératogène, foëto-toxique à long terme.

La coordination de l'ensemble de ces outils permettra à l'ANSM d'utiliser au mieux l'ensemble des données disponibles en matière de reproduction, de grossesse et d'allaitement et de prendre les mesures les plus pertinentes au regard des risques identifiés.

F. Le Projet metaPreg ⁽¹²⁷⁾

En mars 2020, un partenariat nommé metaPreg a été signé entre l'ANSM et les Hospices Civils de Lyon. Ce partenariat a pour objectif l'exploitation d'informations issues de la littérature scientifique.

En effet, les Hospices Civils de Lyon ont développé une base de connaissances répertoriant et analysant les données issues de la littérature scientifique sur les risques liés à l'exposition aux médicaments pendant la grossesse. Cette base permettra à l'ANSM d'être alertée en temps réel des nouvelles informations issues de la littérature scientifique et ainsi de prendre les mesures de réduction de risque nécessaires.

CONCLUSION ⁽¹²⁸⁾

Un évènement inédit et grave, l'apparition de la première malformation causée par un médicament, le thalidomide, a mené à la création de la pharmacovigilance, permettant la surveillance des risques liés à l'ensemble des médicaments.

Il y eut une véritable prise de conscience : la nécessité de renforcer l'information aux professionnels de santé et aux patients.

Dans le contexte de l'isotrétinoïne, des enquêtes de PV ont été mises en place, ce qui a conduit à la création d'un programme spécifique, le programme de la prévention de la grossesse (PPG) en 1997 en Europe. L'objectif étant le renforcement des conditions de prescription et de délivrance, afin de minimiser le risque de malformation lié à l'exposition de l'enfant à naître.

Cependant, les naissances sous rétinoïdes persistaient malgré ces mesures restrictives puisque les PPG n'étaient pas toujours respectés. Ceci a donc mené au renforcement du PPG avec par exemple la prescription initiale réservée uniquement au dermatologue.

De nos jours, plusieurs médicaments délivrés en officine sont concernés par la prescription restreinte liée aux PPG.

Ces PPG ne sont pas figés et sont mis à jour avec les études, avec les informations additionnelles ou par retour des associations de patients.

En effet, les nouvelles données s'obtiennent avec le temps, les études sur les femmes enceintes n'étant pas possibles, d'où la constante évolution des informations et les mesures de minimisation prises en conséquence.

Les médicaments étant de plus en plus nombreux, les données le sont aussi d'où une certaine dysharmonie des informations obtenues. Le mycophénolate en est un parfait exemple.

« L'Affaire Dépakine » a conduit à la mise en place du PPG pour le valproate et ses dérivés et surtout la création de pictogrammes « grossesse » à apposer à l'extérieur de l'ensemble des médicaments concernés par un risque tératogène ou fœto-toxique.

Ce PPG est actuellement en discussion pour un prochain renforcement et une harmonisation.

De même, cette affaire a conduit à de nouvelles mesures et une prise de conscience afin d'harmoniser les informations.

La création des pictogrammes « grossesse » en est une bonne illustration, même s'ils ont été vivement critiqués, ils seront certainement modifiés compte tenu du souhait des académies de médecine, de pharmacie ainsi que du CRAT. En effet, le CRAT a jugé bonne l'idée des pictogrammes « grossesse » mais « maladroite » car selon lui, seuls les médicaments qu'il a jugé dangereux devraient être concernés.

Pour répondre à ce grand besoin d'harmonisation d'informations, depuis 2018, un registre national coordonné par le CHU de Toulouse a été créé, incluant l'ANSM, l'ensemble des CRPV, le CRAT ainsi que d'autres experts.

Les bases de données ainsi que toutes les informations disponibles seront regroupées afin d'avoir une meilleure harmonisation des informations. Ainsi l'ANSM recevra ces informations et pourra ainsi prendre des mesures de minimisation des risques de malformations de manière plus rapide et pertinente.

La pharmacovigilance a moins d'un siècle d'existence mais est désormais enracinée dans nos consciences. L'une de ses branches, celle spécifique aux risques de malformations sous exposition médicamenteuse est désormais en train de se renforcer considérablement. En effet, les PPG n'existent que depuis 23 ans et ne cessent de s'améliorer en se renforçant petit à petit, au fur et à mesure des prises de conscience et des connaissances relatives aux risques de malformations liés aux médicaments. Dans ce contexte, le pharmacien, au plus près du patient reste un acteur clé dans la minimisation de ce risque. En effet, il s'assurera d'informer la patiente, de la conseiller et alertera en cas de nécessité.

ANNEXES

ANNEXE 1 : CARNET PATIENT DU THALIDOMIDE

Il s'agit des deux premières pages du carnet patient.



Thalidomide Celgene® 50 mg, gélule

Votre médecin vient de vous prescrire Thalidomide Celgene® 50 mg, gélule. Vous trouverez dans ce carnet l'ensemble des informations que vous devez connaître sur votre traitement.

Vous devez conserver ce carnet et le présenter lors de toute consultation médicale.

Votre pharmacien ne pourra vous délivrer votre traitement qu'après avoir vérifié ce carnet.

Il est donc important que vous le présentiez lors de chaque délivrance.



ATTENTION ! Thalidomide Celgene® est dangereux pour un enfant à naître en cas de prise pendant la grossesse.

La prise de Thalidomide Celgene® pendant la grossesse peut entraîner des anomalies graves ou la mort de l'enfant à naître. Thalidomide Celgene® ne doit jamais être utilisé chez une femme susceptible de devenir enceinte à moins de respecter les règles du Programme de Prévention de la Grossesse.

Lorsqu'une grossesse survient au cours d'un traitement par Thalidomide Celgene® (particulièrement au cours du premier trimestre), Thalidomide Celgene® peut entraîner des malformations au niveau des parties du corps en développement à ce moment-là. Voici quelques-unes des malformations possibles : parties de membres manquantes ou malformées de façon bilatérale, absence d'oreilles et/ou surdité, doigts / orteils manquants ou surnuméraires, cécité totale ou partielle, malformation du cœur, des reins ou d'autres organes internes, malformation de l'anus, des organes génitaux, bec-de-lièvre (ou fente palatine), écrasement de la voûte nasale.

Dans les années 1950-1960, le thalidomide a été prescrit à des femmes enceintes comme sédatif et en prévention des nausées matinales. Ceci a eu pour conséquence la naissance de 12 000 enfants avec des anomalies graves dues au thalidomide.

ACCORD DE SOINS

Ranger ici votre accord de soins remis par votre médecin

CARTE PATIENT

Patient

Nom, prénom _____

Adresse _____

Téléphone _____

A remplir par le médecin et à vérifier par le pharmacien

- Fiche initiale de recueil :
- information prescripteur complétée
- Statut du Patient (cocher obligatoirement 1 case)
 - Femme dans l'impossibilité de procréer
 - Homme
 - Femme en âge de procréer*(* : remplir obligatoirement le calendrier des tests de grossesse)
- Les conseils concernant la tératogénicité de Thalidomide Celgene® 50 mg, gélule et la nécessité d'éviter toute grossesse ont été donnés avant la première prescription
- Accord de soins (à conserver dans ce dossier)

Date _____

Cachet et signature du médecin

ANNEXE 2 : ACCORD DE SOIN DU THALIDOMIDE

ACCORD DE SOINS ET DE CONTRACEPTION DESTINE AUX FEMMES EN AGE DE PROCREER TRAITEES PAR THALIDOMIDE CELGENE®

Attention, le thalidomide, substance active contenue dans Thalidomide Celgene® est un tératogène connu, c'est-à-dire qu'il peut provoquer des malformations congénitales graves, potentiellement mortelles chez un enfant à naître lorsque la mère y est exposée pendant la grossesse.
Thalidomide Celgene® est dangereux pour un enfant à naître.

Je soussignée Mme/Mlle _____ née le _____
certifie avoir été personnellement informée par le Docteur (nom et adresse du médecin) :

des risques liés au traitement par Thalidomide Celgene®.
L'objectif de cet accord de soins consiste à me protéger en tant que patiente et à protéger tout fœtus éventuel en s'assurant que je suis correctement informée et que j'ai compris la tératogénicité et les autres effets indésirables associés à l'utilisation du thalidomide.
Il ne s'agit pas d'un contrat et ne dégage personne de ses responsabilités en ce qui concerne l'utilisation sûre du produit et la prévention de l'exposition fœtale.

	Initiales patiente
Mon médecin m'a expliqué et je comprends les bénéfices et les risques possibles associés à Thalidomide Celgene®. J'ai eu l'occasion de poser toutes mes questions et j'ai compris les réponses apportées par mon médecin.	
J'ai été avertie par mon médecin et je comprends que Thalidomide Celgene® est dangereux pour un enfant à naître chez qui il peut entraîner des anomalies graves ou la mort lorsqu'une femme est enceinte ou devient enceinte en prenant Thalidomide Celgene®.	
Je comprends que je ne dois pas prendre Thalidomide Celgene® si je suis enceinte ou souhaite le devenir pendant le traitement en raison du risque de malformations pour un enfant à naître.	
Je comprends que si je deviens enceinte ou suspecte de l'être pendant le traitement par Thalidomide Celgene® je dois arrêter le traitement et en informer immédiatement mon médecin. Si je deviens enceinte dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement, je dois également en informer immédiatement mon médecin.	
Je comprends que je dois obligatoirement utiliser une méthode efficace de contraception au moins 4 semaines avant le début du traitement et la poursuivre pendant toute la durée du traitement même en cas d'interruption et durant les 4 semaines au minimum suivant l'arrêt de celui-ci. Dans le cas contraire, je m'engage à pratiquer une abstinence totale et continue confirmée chaque mois.	
Je comprends que je dois effectuer un test de grossesse sous contrôle médical avant de commencer le traitement par Thalidomide Celgene®, et, sauf en cas de stérilisation tubaire confirmée, toutes les 4 semaines pendant le traitement et 4 semaines après la fin du traitement.	
Je comprends que si j'ai besoin de changer de méthode de contraception pendant mon traitement par Thalidomide Celgene®, je dois d'abord en discuter avec les médecins qui m'ont prescrit Thalidomide Celgene® et la méthode de contraception.	
Thalidomide Celgene® m'a été prescrit personnellement. Je comprends qu'en aucun cas, je ne dois donner mes gélules à quelqu'un d'autre, ni les laisser à la portée des enfants.	
Je comprends que je dois rapporter à mon pharmacien toutes les gélules non utilisées à la fin de mon traitement.	
Je comprends que je ne dois pas faire de don de sang pendant toute la durée du traitement et pendant la semaine suivant l'arrêt du traitement.	
Je certifie avoir reçu un « carnet patient » et je comprends que je dois le présenter à mon médecin à chaque consultation et à mon pharmacien lors de chaque délivrance de Thalidomide Celgene®.	

J'accepte d'être traitée par Thalidomide Celgene® et de suivre les précautions d'emploi mentionnées ci-dessus.

Fait à : _____ Le : _____

Signature de la patiente :

Pour les patientes majeures protégées par la loi,
signature du représentant légal
Pour les patientes mineures, signature des titulaires
de l'exercice de l'autorité parentale

Remettre un exemplaire au patient qui le conservera dans son « carnet patient » et conserver obligatoirement
l'autre exemplaire dans le dossier médical

RMP/THA/18001F - Mars 2018 - © Celgene Corporation
Diffusé sous l'autorité de l'ANSM

ANNEXE 3 : CARTE PATIENTE DU VALPROATE

Valproate : grossesse et contraception - ce que vous devez retenir

Nom :	Date :
-------	--------

- Le valproate est un médicament efficace, utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires.
- Le valproate entraîne dans 10,7% des cas des malformations et dans 30 à 40% des cas des troubles graves du développement et du comportement tels que l'autisme, troubles psychomoteurs, troubles du langage, ou troubles de l'attention, chez l'enfant à naître.
- Lorsque vous prenez du valproate, assurez-vous de toujours utiliser au moins un moyen de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement, sans interruption, pour ne pas être enceinte.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à sa sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observerez. Consultez la rubrique « déclarer un effet indésirable » sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr pour les modalités de déclaration.

ce que vous devez faire

- Lire attentivement la notice et la brochure avant toute utilisation.
- Si vous envisagez une grossesse, parlez-en à votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre), et n'arrêtez pas votre contraception de vous-même.
- Consultez immédiatement votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.
- N'arrêtez jamais le valproate sans l'avis de votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) en raison du risque d'aggravation de votre état de santé.
- Consultez votre spécialiste au moins une fois par an. Il réévaluera votre traitement. Vous signerez ensemble le formulaire d'accord de soins et il vous délivrera la brochure patiente.

Information à destination des femmes et filles en âge de procréer
**Gardez cette carte avec vous pendant toute la durée du traitement
pour être informée.**

ANNEXE 4 : ACCORD DE SOIN DU VALPROATE

A

À remplir et signer par le médecin spécialiste

Nom et prénom de la patiente :

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

Je confirme que la patiente susmentionnée a besoin de valproate car :	OUI
• cette patiente ne répond pas de manière adéquate aux autres traitements	<input type="checkbox"/>
• cette patiente ne tolère pas les autres traitements	<input type="checkbox"/>

Je confirme que j'ai expliqué les points suivants à la patiente susmentionnée (ou représentant légal*) :

• Les enfants exposés au valproate pendant la grossesse présentent les risques suivants	<input type="checkbox"/>
• 10,7 % de malformations congénitales ; et	
• jusqu'à 30 à 40 % de troubles du développement et du comportement tels que troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, qui peuvent conduire à des troubles importants de l'apprentissage, et un risque augmenté de troubles du spectre autistique et d'autisme	
• Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse (sauf dans des situations exceptionnelles de patientes épileptiques résistantes ou intolérantes aux autres traitements)...	<input type="checkbox"/>
• Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies :	<input type="checkbox"/>
• La nécessité qu'un médecin spécialiste réévalue régulièrement le traitement par valproate (au moins une fois par an) et la nécessité ou non de le poursuivre.....	<input type="checkbox"/>
• La nécessité d'obtenir un test de grossesse plasmatique négatif (sensibilité minimale de 25mUI/mL) à l'initiation du traitement puis à intervalles réguliers pendant le traitement (test de grossesse recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité de 25mUI/mL)) (si la patiente est en âge de procréer)	<input type="checkbox"/>
• La nécessité d'utiliser au moins une méthode de contraception efficace sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement (si la patiente est en âge de procréer).....	<input type="checkbox"/>
• La nécessité de fixer un rendez-vous avec un médecin spécialiste dès qu'elle envisage une grossesse afin de s'assurer de discuter en temps utile du passage à d'autres traitements, c'est-à-dire : avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.	<input type="checkbox"/>
• La nécessité de contacter son médecin spécialiste immédiatement pour réévaluer en urgence le traitement en cas de grossesse suspectée ou accidentelle.	<input type="checkbox"/>
J'ai remis à la patiente ou au représentant légal* un exemplaire de la brochure patiente et je lui ai expliqué la nécessité de conserver la carte patiente	<input type="checkbox"/>
Dans l'épilepsie, en cas de grossesse, je confirme que la patiente :	
• est résistante ou intolérante à tous les autres traitements	<input type="checkbox"/>
• reçoit la dose efficace de valproate la plus faible possible	<input type="checkbox"/>
• est informée de la possibilité d'avoir des conseils et un soutien pendant la grossesse	<input type="checkbox"/>
• est informée de la nécessité d'une surveillance spécifique de son enfant à naître pendant la grossesse et de son bébé / enfant après la naissance	<input type="checkbox"/>

Nom du spécialiste :

Signature et tampon :

Date :

B

À remplir et signer par la patiente ou son représentant*

J'ai discuté des éléments suivants avec mon médecin spécialiste et j'ai compris les points suivants :	OUI
• Pourquoi j'ai besoin du valproate plutôt que d'un autre médicament	<input type="checkbox"/>
• Je dois consulter régulièrement un médecin spécialiste (au moins une fois par an) pour vérifier si le traitement par valproate reste la meilleure option pour moi	<input type="checkbox"/>
• Les enfants dont la mère a pris du valproate pendant la grossesse, présentent les risques suivants :	<input type="checkbox"/>
• 10,7 % de malformations congénitales et	
• jusqu'à 30 à 40 % de troubles du développement et du comportement tels que troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, qui peuvent conduire à des troubles importants de l'apprentissage, et un risque augmenté de troubles du spectre autistique et d'autisme.	
• La raison pour laquelle je dois obtenir un test de grossesse plasmatique négatif (sensibilité minimale du test : 25 mUI/mL), au début du traitement et si nécessaire par la suite (si je suis en âge d'avoir des enfants). Il est recommandé de réaliser un test de grossesse tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité de 25 mUI/mL)	<input type="checkbox"/>
• Je dois utiliser au moins une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement (si je suis en âge d'avoir des enfants). L'utilisation d'au moins une méthode de contraception efficace est primordiale pendant un traitement par valproate	<input type="checkbox"/>
• Les différentes possibilités de contraception efficace (de préférence une méthode dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisateur, telle qu'un dispositif intra-utérin ou un implant contraceptif), ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode barrière, doivent être utilisées. Et/ou nous avons prévu une consultation avec un professionnel spécialisé pour le conseil en matière de contraception efficace.....	<input type="checkbox"/>
• La nécessité de consulter mon médecin spécialiste dès que j'envisagerai une grossesse afin de m'assurer de discuter et de passer à d'autres traitements avant la conception et avant l'arrêt de la contraception	<input type="checkbox"/>
• Je dois demander un rendez-vous en urgence avec mon médecin spécialiste si je pense être enceinte	<input type="checkbox"/>
• J'ai reçu un exemplaire de la brochure patiente et de la carte patiente	<input type="checkbox"/>
• Dans l'épilepsie, en cas de grossesse, je confirme que j'ai discuté avec mon médecin spécialiste et compris les points suivants :	
• j'ai la possibilité d'avoir des conseils et un soutien pendant la grossesse	<input type="checkbox"/>
• il est nécessaire d'assurer une surveillance spécifique de l'enfant à naître pendant la grossesse et du développement de mon bébé / enfant après la naissance.....	<input type="checkbox"/>
• Dans le trouble bipolaire, je confirme que j'ai discuté avec mon médecin spécialiste et que j'ai compris que le valproate était contre-indiqué en cas de grossesse	<input type="checkbox"/>
• Je dois présenter cet accord de soins signé accompagné de l'ordonnance à la pharmacie pour chaque délivrance du traitement.....	<input type="checkbox"/>

L'ensemble des conseils relatifs à une contraception efficace doivent être suivis, même en l'absence de règles avec un test de grossesse négatif. Ces conditions concernent également les femmes qui ne sont pas sexuellement actives, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse.

Nom et prénom de la patiente :

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

Signature :

Date :

*Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale ; pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal

**Formulaire annuel d'accord de soins destiné aux filles et aux femmes
en âge d'avoir des enfants traitées par les spécialités à base de valproate :**

Dépakine[®], Dépakine Chrono[®], Micropakine[®],
Dépakote[®] ou Dépamide[®] ou génériques

- Ce formulaire est remis par un médecin spécialiste, aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants (ou à leur représentant légal*) et traitées par valproate pour une **épilepsie** ou un **trouble bipolaire**.
- Ce formulaire vise à s'assurer que tous les risques et les informations relatifs à l'utilisation du valproate pendant la grossesse ont bien été expliqués à la patiente (et/ou son représentant légal*) et ont bien été compris.
- Il doit être complété (parties A et B) et signé par le médecin et la patiente (et/ou son représentant légal*) :
 - à l'initiation du traitement,
 - puis chaque année,
 - et quand une femme envisage une grossesse ou est enceinte.
- Un exemplaire complété et signé :
 - sera conservé et archivé par le médecin spécialiste (il est conseillé de sauvegarder une version électronique dans le dossier de la patiente) ;
 - sera conservé par la patiente (ou son représentant légal*),
 - une copie sera transmise au médecin traitant.

- **Ce formulaire devra impérativement être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.**

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

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

Des documents complémentaires sont disponibles sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/(offset)/1)

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

*Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale ; pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal

** PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments (EMA)

ANNEXE 5 : CARTE PATIENTE DE L'ISOTRETINOÏNE

CARTE PATIENTE pour la patiente traitée par isotrétinoïne orale

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

Nom du dermatologue :

Téléphone :

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

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

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

Lisez attentivement la notice avant de commencer le traitement.

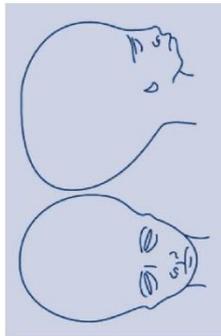
Si vous avez des questions ou des préoccupations concernant la prise d'isotrétinoïne, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

IMPORTANT : GROSSESSE ET ALLAITEMENT

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

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

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



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

Ce médicament peut également provoquer une fausse-couche.

CARTE
PATIENTE

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

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



NOM DE LA PATIENTE :

TÉLÉPHONE :

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

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

• **Vous ne devez pas débiter une grossesse ;**

• **Vous devez utiliser :**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

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

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

indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr

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

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

ANNEXE 6 : CARTE PATIENTE DE L'ACITRETINE

CARTE PATIENTE

POUR LA PATIENTE TRAITÉE PAR ACITRÉTINE (SORIATANE®)

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



NOM DE LA PATIENTE :

TÉLÉPHONE :

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

Au moins un mois avant l'initiation du traitement, pendant toute sa durée et pendant au moins 3 ans après l'arrêt du traitement :

- Vous ne devez pas débiter une grossesse ;
- Vous devez utiliser :
 - Au moins une méthode de contraception très fiable (par exemple, un dispositif intra-utérin ou un implant contraceptif),
 - Ou correctement, deux méthodes efficaces qui fonctionnent différemment (par exemple, une pilule hormonale et un préservatif).

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

- Avant de commencer le traitement, vous devez effectuer un test de grossesse sanguin, qui doit être négatif.
- Pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte pendant le traitement, votre

médecin vous prescrira un test de grossesse sanguin mensuel. Vous devrez effectuer ce test dans les 3 jours précédant votre consultation pour le renouvellement de votre traitement.

- Pendant 3 ans après l'arrêt du traitement, vous devrez également effectuer des tests de grossesse sanguins tous les 1 à 3 mois.

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

Pendant toute la durée du traitement et dans les 2 mois qui suivent son arrêt, vous ne devez pas consommer d'alcool (boisson, aliment, médicament), car cela peut conduire à la formation d'étrétnate qui provoque également des malformations graves chez l'enfant à naître.

Ce médicament vous a été prescrit pour votre usage personnel, **ne le donnez à personne d'autre, et rapportez les gélules d'acitrétine inutilisées à la pharmacie.**

Ne donnez pas votre sang pendant la durée du traitement et pendant 3 ans après l'arrêt de celui-ci.

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

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

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

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

indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr

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

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

MÉDECIN PRESCRIPTEUR

Date de la consultation	Contraception utilisée	Date et résultat du test de grossesse	Signature et cachet du médecin
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :	
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :	
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :	
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :	
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :	
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :	
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :	
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :	
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :	
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :	

DATE D'ARRÊT DU TRAITEMENT PAR ACITRÉTINE :

TABLEAU DES CONSULTATIONS ET DES DELIVRANCES
 Veuillez utiliser ce tableau pour répertorier les dates de vos consultations avec votre médecin, les dates de délivrance de votre médicament par votre pharmacien ainsi que les dates des tests de grossesse pendant les 3 ans suivant l'arrêt du traitement :

MÉDECIN PRESCRIPTEUR				PHARMACIEN	
Date de la consultation	Contraception utilisée	Date et résultat du test de grossesse	Signature et cachet du médecin	Date de la prochaine consultation	Nom de la spécialité délivrée Date de la délivrance et cachet de la pharmacie
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			

CARTE PATIENTE

POUR LA PATIENTE TRAITÉE PAR ALITRÉTINOÏNE (TOCTINO®)

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



NOM DE LA PATIENTE :
TÉLÉPHONE :

ANNEXE 7 : CARTE PATIENTE DE L'ALITRÉTINOÏNE

CARTE PATIENTE pour la patiente traitée par alitréinoïne (Toctino®)

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

Nom du dermatologue :

Téléphone :

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

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

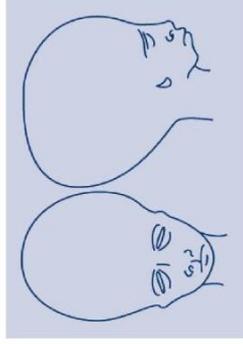
Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, arrêtez immédiatement votre traitement par alitréinoïne et contactez votre médecin.

Lisez attentivement la notice avant de commencer le traitement.

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

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

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



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

Ce médicament peut également provoquer une fausse-couche.

IMPORTANT : GROSSESSE ET ALLAITEMENT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

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

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

indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr

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

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

ANNEXE 8 : ACCORD DE SOIN DU MYCOPHENOLATE

TRAITEMENT PAR MYCOPHÉNOULATE FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS DES PATIENTES SUSCEPTIBLES DE PROCREER*

Document à remplir et à signer

Le mycophénolate entraîne des risques majeurs (fausses couches, malformations) en cas d'utilisation au cours de la grossesse. Des mesures spécifiques sont mises en place pour éviter les grossesses pendant un traitement par mycophénolate. L'objectif du présent accord de soins est ainsi de garantir que les patientes susceptibles de procréer* soient pleinement informées par leur médecin et comprennent les risques liés à la prise de mycophénolate au cours de la grossesse, les mesures permettant de réduire les risques et la nécessité d'anticiper un projet de grossesse, afin de permettre un changement de traitement.

Cet accord de soins doit être complété par le médecin spécialiste et par chaque patiente susceptible de procréer* avant le début du traitement par mycophénolate, puis tous les ans. Il doit être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament, conjointement à l'ordonnance.

CONFIRMATION PAR LE MÉDECIN

J'ai discuté des points suivants avec la patiente ou son représentant** :

- Le mycophénolate augmente le risque d'avortements spontanés (45 à 49 %) et de malformations congénitales (23 à 27 %), en cas d'exposition au cours de la grossesse.
- Toutes les mesures doivent donc être prises pour éviter qu'une femme enceinte ne soit exposée à ce traitement :
 - un test de grossesse négatif doit être fourni avant le début du traitement.
 - **au moins une méthode contraceptive efficace** doit être instaurée avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que 6 semaines après l'arrêt du traitement.
- Une consultation en urgence est indispensable si la patiente est enceinte ou pense l'être.
- Si la patiente envisage une grossesse, elle doit en discuter de façon anticipée avec son spécialiste de la transplantation afin d'envisager un autre traitement ; dans l'attente, le traitement par mycophénolate ne doit pas être arrêté sans avis médical.

J'ai remis à la patiente un exemplaire du guide pour les patients et j'ai répondu à toutes ses questions concernant les risques et les mesures permettant de les éviter ; je lui ai expliqué les moyens contraceptifs adaptés au traitement et à son état de santé ou l'ai orientée vers un confrère ; je lui ai expliqué la conduite à tenir si elle souhaite avoir un enfant.

Nom du médecin :

Date :

Signature du médecin :

.....
.....

CONFIRMATION PAR LA PATIENTE/SON REPRÉSENTANT ** *Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case pour confirmer votre accord.*

Mon médecin m'a expliqué et j'ai compris les points suivants :

- Ce médicament augmente le risque de fausses couches (45 à 49 %) et de malformations sévères (23 à 27 %), si je le prends pendant une grossesse.
- Toutes les mesures doivent donc être prises pour éviter que je sois enceinte pendant le traitement :
 - un test de grossesse négatif doit être fourni avant le début du traitement.
 - **au moins une méthode contraceptive efficace** doit être instaurée avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que 6 semaines après l'arrêt du traitement.
- Une consultation en urgence avec mon médecin est indispensable si je suis enceinte ou pense l'être pendant le traitement.
- Si j'envisage une grossesse, je dois en discuter de façon anticipée avec mon spécialiste de la transplantation afin d'envisager un autre traitement ; en attendant ce rendez-vous, je ne dois pas arrêter mon traitement sans l'avis de mon médecin.

Mon médecin m'a remis un exemplaire du guide pour les patients et a répondu à toutes mes questions concernant les risques et les mesures permettant de les éviter ; il m'a expliqué les moyens contraceptifs adaptés à mon traitement et à mon état de santé ou m'a orientée vers un confrère ; il m'a expliqué la conduite à tenir si je souhaite avoir un enfant. A l'avenir, nous pourrions continuer à dialoguer sur ce sujet important autant que de besoin.

Nom de la patiente / du représentant ** :

Date :

Signature du médecin :

.....
.....

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

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

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

CE FORMULAIRE EST DIFFUSÉ PAR LES LABORATOIRES COMMERCIALISANT DES MÉDICAMENTS À BASE DE MYCOPHENOLATE, SOUS L'AUTORITÉ DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ (ANSM).

Version 2 - Juin 2018

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Lacroix I, Damase-Michel C, Hurault C. [Internet]. Service de pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse. [Internet]. France. [cited 2020 March 5th]. Available from :
http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app_scom/scom_fichier/repertoire/091001113107.pdf
- [2]. Elefant E, Vauzelle C, Beghin D. Le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) : une structure pionnière. Therapies. 2014 ; 69(1) : 39-45
- [3]. Blayac J-P. France. 2010. Regard historique sur la mise en place de la première vigilance française : la pharmacovigilance. [Internet]. Académies des Sciences et Lettres de Montpellier. [cited 2020 March 25th]. Available from : http://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie_edition/fichiers_conf/BLAYAC-2010.pdf
- [4]. Michael. La pharmacovigilance dans le monde. [Internet]. France. 2014. Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV). [cited 2020 March 25th]. Available from : <http://pharmacovigilance-npdc.fr/histoire-de-la-pharmacovigilance/>
- [5]. ANSM. Médicaments et grossesse. [Internet]. [cited 2019 Dec 15th]. Available from :
[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Medicaments-et-grossesse/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Medicaments-et-grossesse/(offset)/0)
- [6]. OMS. Anomalies congénitales. [Internet]. 2016. [cited 2019 Dec 19th]. Available from : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>
- [7]. VIDAL. Prescription et populations particulières : Médicaments et femmes en âge de procréer/grossesse. [Internet]. 2020. [cited 2020 March 20th]. Available from : https://www.vidal.fr/recommandations/2585/prescription_et_populations_particulieres_medicaments_et_femme_en_age_de_procreer_grossesse/epidemiologie/
- [8]. INSERM. Surconsommation médicamenteuse des femmes enceintes en France. [Internet]. 2017. [cited 2019 Dec 27th]. Available from : <https://presse.inserm.fr/surconsommation-medicamenteuse-des-femmes-enceintes-en-france/29879/>.
- [9]. Le CRAT. Médicaments et grossesse - Les grandes lignes du raisonnement. France. [Internet]. 2019. [cited 2019 May 24th]. Available from : https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=24

[10]. Pharmacomedicale. Médicaments et grossesse. [Internet]. 2019. [cited 2019 May 24th]. Available from :
<https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/medicaments-et-grossesse>

[11]. VIDAL. Prescription et populations particulières : Médicaments et femme en âge de procréer/grossesse. [Internet]. 2020. [cited 2020 March 25th]. Available from :
https://www.vidal.fr/recommandations/2585/prescription_et_populations_particulieres_medicaments_et_femme_en_age_de_procreer_grossesse/arbre_decisionnel/

[12]. Lejeunne C. Pharmacologie et thérapeutique – Médicaments et grossesse. [Internet]. 2016. [cited 2019 March 24th]. Available from :
<https://www.studocu.com/fr/document/universite-jean-monnet-saint-etienne/pharmacologie-et-therapeutique/notes-de-cours/medicaments-et-grossesse/2184603/view>

[13]. Tulkens P M. Médicaments de la femme enceinte. [Internet]. Belgique. 2014 [cited 2019 Dec 15th]. Available from :
<http://www.farm.ucl.ac.be/Benin/2014/pharmacologie-speciale/13-ophtalmologie-migraine-femme-enceinte/13-3-femme-enceinte.pdf>

[14]. ANSM. Médicaments et grossesse. [Internet]. [cited 2019 Dec 16th]. Available from :
[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Medicaments-et-grossesse/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Medicaments-et-grossesse/(offset)/0)

[15]. ANSM. Médicaments et grossesse – Evaluation. [Internet]. [cited 2019 Dec 28th]. Available from :
[https://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/\(offset\)/1](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/(offset)/1)

[16]. Le CRAT. Les médicaments dangereux pendant la grossesse. [Internet]. 2019. [cited 2019 Dec 29th]. Available from :
http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=742

[17]. AMELI. Endométriose : définition et facteurs favorisants. [Internet]. 2019. [cited 2019 Dec 29th]. Available from :
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/endometriose/definition-facteurs-favorisants>

[18]. VIDAL. Médicaments à prescription restreinte. [Internet]. 2017. [cited 2019 Dec 29th]. Available from :
<https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id14185.htm#medicaments>

[19]. ANSM. Surveillance des médicaments – Médicaments faisant l’objet d’un plan de gestion des risques. [Internet]. 2014. [cited 2019 Dec 29th]. Available from : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/2)

[20]. Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges. Bulletin d’information. France. 2016. [Internet]. [cited 2019 Dec 29th]. Available from : http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/sites/default/files/files/bulletin-information/bulletin%20information%20novembre%202016%20-%20N107%20-%20V1%20-%202016_11.pdf

[21]. Robert-Gnansia E. Embryopathie à la thalidomide. [Internet]. 2006. [cited 2020 Jan 15th]. Available from : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=3312

[22]. VIDAL. Thalidomide Celgene 50mg gél. [Internet]. 2019. [cited 2020 Jan 5th]. Available from : https://www.vidal.fr/Medicament/thalidomide_celgene-91836-indications.htm

[23]. Hassar M. Pharmacovigilance. [Internet]. [cited 2020 Jan 15th]. Available from : https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/3Pharmacovigilance.pdf

[24]. ANSM. Thalidomide Celgene : bilan après quatre ans de commercialisation – Point d’information. [Internet]. 2014. [cited 2020 May 27th]. Available from : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Thalidomide-Celgene-bilan-apres-quatre-ans-de-commercialisation-Point-d-Information>

[25]. Archimède L et Hasendhal S. Les victimes du thalidomide jugent les excuses du fabricant insuffisantes. [Internet]. France. 2012. [cited 2020 Jan 5th]. Available from : <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/sante-publique/les-victimes-du-thalidomide-jugent-les-excuses-du-fabricant-insuffisantes>

[26]. ANSM. Thalidomide Celgene 50 mg gélule. [Internet]. 2015. [cited 2020 Jan 5th]. Available from : <http://api.vidal.fr/data/pgr/com/vidal/data/pgr/090026e58022716f.pdf>

[27]. ANSM. Thalidomide. [Internet]. 2018. [Internet]. [cited 2020 Jan 5th]. Available from :

<https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Thalidomide>

[28]. VIDAL. Dépakine 500 mg cp gastrorésis. [Internet]. 2020. [Internet]. [cited 2020 Feb 5th]. Available from :

<https://www.vidal.fr/Medicament/depakine-4883.htm>

[29]. Le CRAT. Etat des connaissances sur l'acide valproïque. [Internet]. 2019. [cited 2020 Jan 5th]. Available from :

https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=52

[30]. Le CRAT. La sécurité du médicament chez la femme enceinte – Environnement, médicaments, mesures de prévention chez la femme enceinte. [Internet]. 2017. [cited 2020 Jan 5th]. Available from :

https://www.acadpharm.org/dos_public/ELEFANT_Seurite_du_medicament_chez_la_femme_enceinte_Novembre_2016.pdf

[31]. Damase-Michel C. Psychotropes et grossesse. [Internet]. Service de Pharmacologie, CHU de Toulouse. 2008. [cited 2020 Jan 5th]. Available from :

<https://slideplayer.fr/slide/10622/>

[32]. L'IGAS. Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium. [Internet]. 2016. [cited 2020 Jan 6th]. Available from :

<http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2015-094R.pdf>

[33]. L'APESAC. Scandale de la Dépakine : Le courageux combat de Marine Martin. [Internet]. 2018. [cited 2020 Jan 6th]. Available from :

<https://www.apesac.org/presse/dans-la-presse-en-2018/590-scandale-de-la-depakine-le-courageux-combat-de-marine-martin.html>

[34]. ANSM. Valproate et dérivés : mise à disposition d'une carte patiente à remettre systématiquement à votre patiente ou à son représentant – Lettre aux professionnels de santé. [Internet]. 2019. [cited 2020 Jan 6th]. Available from :

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valproate-et-derives-mise-a-disposition-d-une-carte-patiente-a-remettre-systematiquement-a-votre-patiente-ou-a-son-representant-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

[35]. ANSM. Médicaments contenant du valproate : le niveau d'application des conditions de prescription et de délivrance est insuffisant-Communiqué. [Internet].

2017. [cited 2020 Jan 7th]. Available from :

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Medicaments-contenant-du-valproate-le-niveau-d-application-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-est-insuffisant-Communiqué>

[36]. ANSM. Valproate et dérivés : Contre-indication pendant la grossesse (sauf situations exceptionnelles) et programme de prévention des grossesses – Lettre aux professionnels de santé. [Internet]. 2018. [cited 2020 Jan 6th].

Available from : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valproate-et-derives-contre-indication-pendant-la-grossesse-sauf-situations-exceptionnelles-et-programme-de-prevention-des-grossesses-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

[37]. ANSM. Valproate et dérivés : Mise à disposition d'une carte patiente à remettre systématiquement à votre patiente ou à son représentant – Lettre aux professionnels de santé. [Internet]. 2019. [cited 2020 Oct 13th].

Available from : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valproate-et-derives-mise-a-disposition-d-une-carte-patiente-a-remettre-systematiquement-a-votre-patiente-ou-a-son-representant-Lettre-aux-professionnels-de-sante-actualisee-le-20-12-2019>

[38]. ANSM. Valproate et grossesse : l'ANSM renforce l'information des femmes – Point d'information. [Internet]. 2020. [cited 2020 Oct 13th].

Available from : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Valproate-et-grossesse-l-ANSM-renforce-l-information-des-femmes-Point-d-Information>

[39]. ANSM. Valproate et dérivés : l'exposition des femmes enceintes a fortement diminué mais persiste – Point d'information. [Internet]. 2020. [cited 2020 July 7th].

Available from :

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Valproate-et-derives-l-exposition-des-femmes-enceintes-a-fortement-diminue-mais-persiste-Point-d-information>

[40]. ANSM. Valproate et dérivés. [Internet]. 2020. [cited 2020 Nov 15th].

Available from : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Valproate-et-derives>

[41]. VIDAL. Brochure d'information destinée aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants traitées par les spécialités à base de valproate (ou à leur représentant**). [Internet]. 2018. [cited Jan 2020 6th]. Available from :

<https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/brochure-patiente.pdf>

[42]. VIDAL. Valproate : Grossesse et contraception – ce que vous devez retenir. [Internet]. 2018. [cited 2020 Jan 6th]. Available from : https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/patients_carte.pdf

[43]. VIDAL. Isotrétinoïne Acnetrait 40 mg caps molle. [Internet]. 2020. [cited 2020 Feb 13th]. Available from : https://www.vidal.fr/Medicament/isotretinoine_acnetrait_40_mg_caps_molle-202645.htm

[44]. Berbis P. Rétinoïdes : mécanismes d'action Retinoids : mechanisms of action. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2010 Nov ;137(3) :97-103.

[45]. ANSM. Commission nationale de pharmacovigilance – Compte rendu de la réunion du mardi 30 septembre 2008. [Internet]. 2008. [cited 2020 Jan 11th]. Available from : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/44c88f6d7ce134fc2c4f0a337ce33109.pdf

[46]. ANSM. Restriction de la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale aux dermatologues- Point d'information. [Internet]. 2015. [cited 2020 Jan 11th]. Available from : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Restriction-de-la-prescription-initiale-de-l-isotretinoine-orale-aux-dermatologues-Point-d-Information>

[47]. ANSM. Isotrétinoïne orale et grossesse : Actualisation des documents pour la minimisation des risques – Lettre aux professionnels de santé. [Internet]. 2015. [cited 2020 Jan 11th]. Available from : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Isotretinoine-orale-et-grossesse-Actualisation-des-documents-pour-la-minimisation-des-risques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

[48]. CRPV de Limoges. Bulletin d'information. [Internet]. CRPV de Limoges. 2016. [cited 2020 Jan 11th]. Available from : http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/sites/default/files/files/bulletin-information/bulletin%20information%20novembre%202016%20-%20N107%20-%20V1%20-%202016_11.pdf

[49]. HAS. Commission de la transparence – Avis 25 mai 2016 - Isotrétinoïne. [Internet]. 2016. [cited 2020 Jan 11th]. Available from : <https://www.has->

sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT14787_CURACNE_PIS_RI_Avis2_CT14787.pdf

[50]. ANSM. Isotrétinoïne. [Internet]. 2019. [cited 2020 Jan 11th]. Available from : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Isotretinoine>

[51]. VIDAL. Soriatane 10 mg gél. [internet]. 2020. [cited 2020 Jan 15th]. Available from : https://www.vidal.fr/Medicament/soriatane_10_mg_gel-15325.htm

[52]. ANSM. Soriatane ® (acitrétine). [Internet]. 2012. [cited 2020 Jan 12th]. Available from : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f63fe7937d5fbd80fbc8c7e752cb4e1b.pdf

[53]. ANSM. Etude d'impact des mesures de réduction du risque tératogène de Soriatane (acitrétine) : persistance de grossesses en cours de traitement ou dans les mois suivant son arrêt – Point d'information. [Internet]. 2017. [cited 2020 Jan 12th]. Available from : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etude-d-impact-des-mesures-de-reduction-du-risque-teratogene-de-Soriatane-acitretine-persistance-de-grossesses-en-cours-de-traitement-ou-dans-les-mois-suivant-son-arret-Point-d-information>

[54]. VIDAL. Soriatane 10 mg gél – Pharmacocinétique. [Internet]. 2020. [cited 2020 Oct 13th]. Available from : https://www.vidal.fr/Medicament/soriatane_10_mg_gel-15325-pharmacocinetique.htm

[55]. ANSM. Soriatane (acitrétine) : Renforcement des mesures de minimisation du risque tératogène – Point d'information. [Internet]. 2014. [cited 2020 Jan 12th]. Available from : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Soriatane-acitretine-Renforcement-des-mesures-de-minimisation-du-risque-teratogene-Point-d-Information>

[56]. Ameli. Etude d'impact des mesures de réduction du risque tératogène de Soriatane ® (acitrétine). [Internet]. 2017. [cited 2020 Jan 12th]. Available from : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/etudes-pharmaco-epidemiologiques/reduction-du-risque-teratogene-de-soriatane.php>

[57]. HAS. Commission de la transparence – avis 13 décembre 2017 – acitrétine. [Internet]. 2017. [cited 2020 Jan 12th]. Available from : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16126_SORIATANE_PIS_RI_Avis2_CT16126.pdf

[58]. ANSM. Acitrétine. [Internet]. 2018. [cited 2020 Jan 12th]. Available from : <https://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Acitreteine>

[59]. VIDAL. Toctino 10 mg caps molle. [Internet]. 2020. [cited 2020 Jan 16th]. Available from : https://www.vidal.fr/Medicament/toctino_10_mg_caps_molle-90489.htm

[60]. ANSM. Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Toctino® Basilea pharma S.A.S. [Internet]. 2009. [cited 2020 Jan 15th]. Available from : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bf14c8116f02a0fe22811d358019eb66.pdf

[61]. ANSM. Lettre aux professionnels de santé – Toctino® (alitrétinoïne) : Restriction de la prescription initiale aux dermatologues. [Internet]. 2017. [cited 2020 Jan 15th]. Available from : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4fcb568f947f14189f7eaae60fe8842d.pdf

[62]. ANSM. Alitrétinoïne. [Internet]. 2019. [cited 2020 Jan 15th]. Available from : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Alitretinoine>

[63]. Paitraud D. Acné : contre-indication des rétinoïdes par voie cutanée chez la femme enceinte ou envisageant une grossesse. [Internet]. France. 2018. [cited 2020 Jan 15th]. Available from : https://www.vidal.fr/actualites/22933/acne_contre_indication_des_retinoïdes_par_voie_cutanee_chez_la_femme_enceinte_ou_envisageant_une_grossesse/

[64]. ANSM. Nouvelle contre-indication pendant la grossesse pour les rétinoïdes utilisés par voie cutanée dans le traitement de l'acné – Point d'information. [Internet]. 2018. [cited 2020 Jan 16th]. Available from : [https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Nouvelle-contre-indication-pendant-la-grossesse-pour-les-retinoïdes-utilises-par-voie-cutanee-dans-le-traitement-de-l-acne-Point-d-Information/\(language\)/fre-FR](https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Nouvelle-contre-indication-pendant-la-grossesse-pour-les-retinoïdes-utilises-par-voie-cutanee-dans-le-traitement-de-l-acne-Point-d-Information/(language)/fre-FR)

[65]. ANSM. Lettre aux professionnels de santé – Rétinoïdes (acitrétine, adapalène, alitrétinoïne, bexarotène, isotrétinoïne, tazarotène et trétinoïne) : mise à jour des informations sur la tératogénéicité et les troubles psychiatriques. [Internet]. 2018. [cited 2020 May 1st]. Available from :

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Retinoïdes-mise-a-jour-des-informations-sur-la-teratogenicite-et-les-troubles-psychiatriques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

[66]. VIDAL. Cellcept 250 mg gél. [Internet]. 2020. [cited 2020 Apr 13th]. Available from :

https://www.vidal.fr/Medicament/cellcept-3454-fertilite_grossesse_allaitement.htm

[67]. Perez-Aytes A et al. Immunosuppressive drugs and pregnancy : Mycophenolate Mofetil Embryopathy. Neoreviews. 2010. 11 (10) e578-e589.

<https://neoreviews.aappublications.org/content/11/10/e578/tab-figures-data>

[68]. Korsia-Meffre S. Mycophénolate et risque tératogène : appel à l'amélioration des nouvelles mesures de précaution. [Internet]. 2016. [cited 2020 Jan 15th].

Available from :

https://www.vidal.fr/actualites/19640/mycophenolate_et_risque_teratogene_appel_a_l_amelioration_des_nouvelles_mesures_de_precaution/

[69]. EMA. EMA recommends additional measures to prevent use of mycophenolate in pregnancy. [Internet]. 2015. [cited 2020 Jan 15th]. Available from :

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-additional-measures-prevent-use-mycophenolate-pregnancy>

[70]. Renaloo. Objet : Nouveau dispositif ANSM autour du Mycophénolate. [Internet]. 2016. [cited 2020 Jan 15th]. Available from :

www.renaloo.com/images/stories/documents/ansm/courrier%20Renaloo%20ANSM%20mycophenolate%20mai%202016.pdf

[71]. Renaloo. Mycophénolate : les résultats de notre enquête auprès des femmes greffées du rein. [Internet]. 2017. [cited 2020 Jan 15th]. Available from :

<http://www.renaloo.com/actualites2/les-dernieres-actualites-liste/1499-mycophenolate-les-resultats-de-notre-enquete-aupres-des-femmes-greffees-du-rein>

[72]. ANSM. Réduction du risque lié à l'exposition au mycophénolate au cours de la grossesse : mise à disposition des guides et du formulaire d'accord de soins actualisés – Point d'information. [Internet]. 2018. [cited 2020 Jan 18th]. Available from :

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Reduction-du-risque-lie-a-l-exposition-au-mycophenolate-au-cours-de-la-grossesse-mise-a->

[disposition-des-guides-et-du-formulaire-d-accord-de-soins-actualises-Point-d-information](#)

[73]. VIDAL. AVK (traitement par). [Internet]. 2020. [cited 2020 May 13rd]. Available from :

https://www.vidal.fr/recommandations/1511/avk_traitement_par/a_savoir/

[74]. VIDAL. Coumadine 2 mg cp séc. [Internet]. 2020. [cited 2020 March 19th]. Available from :

https://www.vidal.fr/Medicament/coumadine-4538-fertilite_grossesse_allaitement.htm

[75]. VIDAL. AVK (traitement par) – Prise en charge. [Internet]. 2020. [cited 2020 May 18th]. Available from :

https://www.vidal.fr/recommandations/1511/avk_traitement_par/prise_en_charge/#d1178e116

[76]. ANSM. Schéma commun – Antivitamines K (AVK). [Internet]. 2008. [cited 2020 Jan 18th]. Available from :

https://www.ansm.sante.fr/var/ansem_site/storage/original/application/5520feaf26fd4213a492d140bbeb448.pdf

[77]. ANSM. Les médicaments antivitamine K (AVK) : Conseils pratiques pour le personnel soignant. [Internet]. 2009. [cited 2020 Jan 16th]. Available from :

http://www.omedit-centre.fr/NEVEREVENTAVK_web_gen_web/res/avkConseilsPersonnelSoignant_1.pdf

[78]. ANSM. Carnet d'information et de suivi du traitement. [Internet]. [cited 2020 Jan 15th]. Available from :

<http://www.automesure.com/library/pdf/carnet-avk.pdf>

[79]. CESPARM. Carnet AVK – Carnet d'information et de suivi du traitement. [Internet]. 2018. [cited 2020 Jan 18th]. Available from :

<http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Carnet-AVK-Carnet-d-information-et-de-suivi-du-traitement2>

[80]. Base de données publiques des médicaments. Methotrexate Bellon 2,5 mg, comprimé – Résumé des caractéristiques du produit. [Internet]. 2020. [cited 2020 Jan 19th]. Available from :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60695745&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>

[81]. VIDAL. Méthotrexate. [Internet]. 2018. [cited 2020 Jan 19th]. Available from : <https://www.vidal.fr/substances/2347/methotrexate/>

[82]. AFA. Methotrexate. [Internet]. 2020. [cited 2020 April 16th]. Available from : <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/METHOTREXATE.pdf>

[83]. GRPSO. Lettre d'information patient pour le traitement du psoriasis par méthotrexate. [Internet]. [cited 2020 Jan 19th]. Available from : <http://grpso.org/upload/fiche/5540-Lettre-dinformation-patient-pour-le-traitement-du-psoriasis-par-methotrexate.pdf>

[84]. VIDAL. Méthotrexate – Feuillelet destiné au patient. [Internet]. 2020. [cited 2020 May 22rd]. Available from : https://www.vidal.fr/Medicament/imeth_10_mg_cp_sec-90763.htm [https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/flyersmethotrexate-patients-a5-hd\(2\).PDF](https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/flyersmethotrexate-patients-a5-hd(2).PDF)

[85]. Le CRAT. Cyclophosphamide – Grossesse et allaitement. [Internet]. 2019. [cited 2020 March 4th]. Available from : https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=709

[86]. Base de données publique des médicaments. Cyclophosphamide Sandoz 500 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion – Résumé des caractéristiques du produit. [Internet]. 2019. [cited 2020 March 14th]. Available from : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68564413&typedoc=R>

[87]. VIDAL. Endoxan. [Internet]. 2020. [cited 2020 Oct 14th]. Available from : <https://www.vidal.fr/recherche/index/q:endoxan/>

[88]. VIDAL. Cyclophosphamide. [Internet]. 2013. [cited 2020 Oct 14th]. Available from : <https://www.vidal.fr/substances/1145/cyclophosphamide/>

[89]. Pharmacomedicale. Lithium. [Internet]. 2017. [cited 2020 March 2017]. Available from : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/lithium>

[90]. Le CRAT. Lithium – Grossesse et allaitement. [Internet]. 2019. [cited 2020 17th]. Available from : <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=lithium>

[91]. Base de données publique des Médicaments. Teralithe LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée – Résumé des caractéristiques du produit. [Internet]. 2019. [cited 2020 March 11th]. Available from :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67292476&typedoc=R>

[92]. HAS. Commission de la transparence – Avis – 7 septembre 2011. [Internet]. 2011. [cited 2020 March 11th]. Available from : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/teralithe_-_ct8470.pdf

[93]. ANSM. [cited 11 march 2020]. Available from : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a88b1410f574a08fad97c407a375d19f.hpdf

[94]. Le CRAT. Lithium – Grossesse et allaitement. [Internet]. 2019. [cited 2020 March 11th]. Available from : http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=360

[95]. VIDAL. Neo-mercazole 5 mg cp. [Internet]. 2020. [cited 2020 March 11th]. Available from : https://www.vidal.fr/Medicament/neo_mercazole_5_mg_cp-11580-pharmacodynamie.htm

[96]. Le CRAT. Carbimazole/Thiamazole. [Internet]. 2019. [cited 2020 March 11th]. Available from : https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=296

[97]. Base de données publique des médicaments. Neo-mercazole 20 mg, comprimé – Résumé des caractéristiques du produit. [Internet]. 2020. [cited 2020 March 11th]. Available from : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61451683&typedoc=R>

[98]. ANSM. Neo-mercazole 5 mg, comprimé. [Internet]. 2017. [cited 2020 March 13th]. Available from : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0294624.htm>

[99]. Le CRAT. Carbimazole / Thiamazole. [Internet]. 2019. [cited 2020 March 13th]. Available from : https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=296

[100]. Le CRAT. Carbamazépine – Grossesse et allaitement. [Internet]. 2020. [Cited 2020 March 13th]. Available from : https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=53

[101]. VIDAL. Tegretol 200 mg cp séc – Pharmacodynamie. [Internet]. 2020. [cited 2020 March 13th]. Available from : https://www.vidal.fr/Medicament/tegretol_200_mg_cp_sec-16046-pharmacodynamie.htm

[102]. Base de données publique des médicaments. Tegretol 200 mg, cp sécable – Résumé des caractéristiques du produit. [Internet]. 2019. [cited 2020 March 13th]. Available from : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61009918&typedoc=R>

[103]. VIDAL. Gardenal 100 mg cp. [Internet]. 2020. [cited 2020 March 15th]. Available from : https://www.vidal.fr/Medicament/gardenal-7323-fertilite_grossesse_allaitement.htm

[104]. Le CRAT. Phénobarbital – Grossesse et allaitement. [Internet]. 2020. [cited 2020 May 25th]. Available from : https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=617

[105]. VIDAL. Mysoline 250 mg cp séc. [Internet]. 2020. [cited 2020 March 11th]. Available from : https://www.vidal.fr/Medicament/mysoline_250_mg_cp_sec-11432-effets_indesirables.htm

[106]. Le CRAT. Primidone – Grossesse et allaitement. [Internet]. 2018. [cited 2020 March 13th]. Available from : https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1051

[107]. Base de données publique des médicaments. Epitomax 15 mg, gélule – Résumé des caractéristiques du produit. [Internet]. 2019. [cited 2020 March 15th]. Available from : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69104026&typedoc=R>

[108]. VIDAL. Topiramate. [Internet]. 2015. [cited 2020 March 15th]. Available from : <https://www.vidal.fr/substances/16962/topiramate/>

[109]. HAS. Fiche mémo – Filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant une épilepsie : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses. [Internet]. 2018. [cited 2020 March 15th]. Available from : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/fm_valproate_epilepsie_maj_oct2018.pdf

[110]. ANSM. Antiépileptiques au cours de la grossesse : Etat actuel des connaissances sur les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux – Point d’information. [Internet]. 2019. [cited 2020 March 16th]. Available from :

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antiepileptiques-au-cours-de-la-grossesse-Etat-actuel-des-connaissances-sur-les-risques-de-malformations-et-de-troubles-neuro-developpementaux-Point-d-information>

[111]. ANSM. Publication de l’avis du comité d’experts sur le renforcement des mesures de réduction des risques liés à l’exposition aux antiépileptiques au cours de la grossesse- Point d’information. [Internet]. 2019. [cited 2020 March 15th]. Available from :

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Publication-de-l-avis-du-comite-d-experts-sur-le-renforcement-des-mesures-de-reduction-des-risques-lies-a-l-exposition-aux-antiepileptiques-au-cours-de-la-grossesse-Point-d-Information>

[112]. ANSM. Comité de pilotage « Antiépileptiques et grossesse » - Etude sur le risque de troubles neuro-développementaux précoces associé à l’exposition in utero à l’acide valproïque et autres traitements de l’épilepsie en France – Communiqué. France. 2018. [cited 2020 March 15th]. Available from :

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Comite-de-pilotage-antiepileptiques-et-grossesse-Etude-sur-le-risque-de-troubles-neuro-developpementaux-precoces-associe-a-l-exposition-in-utero-a-l-acide-valproique-et-aux-autres-traitements-de-l-epilepsie-en-France-Communique>

[113]. ANSM. Acétazolamide (Diamox et Défiltran) : nouvelle contre-indication pendant la grossesse – Point d’information. [Internet]. 2018. [cited 2020 March 15th]. Available from :

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Acetazolamide-Diamox-et-Defiltran-nouvelle-contre-indication-pendant-la-grossesse-Point-d-information>

[114]. Catalifaud C. SEP : Gilenya est à proscrire chez la femme enceinte, annonce l’ANSM. Le quotidien du médecin. [Internet]. France. 2019. [Cited 2020 March 15th]. Available from :

<https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/medicament/sep-gilenya-est-proscrire-chez-la-femme-enceinte-annonce-lansm>

[115]. ANSM. Le Modafinil (Modiodal et génériques) ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse – Point d’information. [Internet]. 2019. [cited 2020 March 15th]. Available from :

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Le->

[Modafinil-Modiodal-et-generiques-ne-doit-pas-etre-utilise-au-cours-de-la-grossesse-Point-d-information](#)

- [116]. ANSM. Ondansétron (Zophren® et génériques) : nouvelles données sur le risque de malformations congénitales après exposition in utero au cours du premier trimestre de grossesse – Lettre aux professionnels de santé. [Internet]. 2019. [cited 2020 March 15th]. Available from : <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Ondansetron-Zophren-R-et-generiques-nouvelles-donnees-sur-le-risque-de-malformations-congenitales-apres-exposition-in-utero-au-cours-du-premier-trimestre-de-grossesse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
- [117]. ANSM. Carte patiente spécifique à la grossesse Gilenya® (fingolimod). [Internet]. 2020. [cited 2020 July 7th]. Available from : https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/5328caef38b26de256a914c87c3eaa27.pdf
- [118]. Le CRAT. Le centre de référence sur les agents tératogènes. [Internet]. [cited 2020 March 15th]. Available from : <https://lecrat.fr/>
- [119]. Acadpharm. Communiqué « Pictogrammes « grossesse » sur les conditionnements de médicaments. [Internet]. 2019. [cited 2020 March 15th]. Available from : https://www.acadpharm.org/dos_public/CommuniqueE_pictogramme_grossesse_VF_2019.0g9.25.pdf
- [120]. ANSM. Compte-rendu – Comité Scientifique Permanent Reproduction-Grossesse-Allaitement. [Internet]. 2019. [cited 2020 March 18th]. Available from : https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/11c8b6b41b9bd942c36e9dcf7aa4d80d.pdf
- [121]. A-H Collin. Antiépileptiques pendant la grossesse : vers un renforcement des règles de prescription et de délivrance. [Internet]. France. [cited 2020 March 15th]. Available from : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/190515-antiepileptiques-pendant-la-grossesse-vers-un-renforcement-des-regles-de-prescription-et-de-delivrance.html>
- [122]. ANSM. Publication de l'avis du comité d'experts sur le renforcement des mesures de réduction des risques liés à l'exposition aux antiépileptiques au cours de la grossesse - point d'information. [Internet]. 2019. [cited 2020 March 15th]. Available from : <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d->

[information/Publication-de-l-avis-du-comite-d-experts-sur-le-renforcement-des-mesures-de-reduction-des-risques-lies-a-l-exposition-aux-antiepileptiques-au-cours-de-la-grossesse-Point-d-Information](#)

[123]. CHU de Toulouse. Toulouse devient centre de coordination national « médicaments et grossesse ». [Internet]. 2018. [cited 2020 March 15th]. Available from : <https://www.reseau-chu.org/article/toulouse-devient-centre-de-coordination-national-medicaments-et-grossesse/>

[124]. ANSM. Résultat de l'appel à projet de recherche 2018. [Internet]. 2018. [cited 2020 March 2018]. Available from : [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Appels-a-projets-de-recherche/Resultats-de-l-appel-a-projet-de-recherche-2018/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Appels-a-projets-de-recherche/Resultats-de-l-appel-a-projet-de-recherche-2018/(offset)/0)

[125]. ANSM. Compte rendu – Comité scientifique permanent Reproduction Grossesse Allaitement. [Internet]. 2019. [cited 2020 March 15th]. Available from : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/11c8b6b41b9bd942c36e9dcf7aa4d80d.pdf

[126]. Santé publique France. Appel à projet pour la création d'un registre des anomalies congénitales. [Internet]. 2020. [Cited 2020 Oct 14th]. Available from : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/appel-a-projet-pour-la-creation-d-un-registre-des-anomalies-congenitales>

[127]. ANSM. Médicaments et grossesse : l'ANSM et les Hospices Civils de Lyon signent un partenariat dans le cadre du projet metaPreg – Point d'information. [Internet]. 2020. [cited 2020 July 7th]. Available from : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-et-grossesse-l-ANSM-et-les-Hospices-Civils-de-Lyon-signent-un-partenariat-dans-le-cadre-du-projet-metaPreg-Point-d-information>

[128]. ANSM. Restriction de la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale aux dermatologues – Point d'information. [Internet]. 2015. [Cited 2020 May 15th]. Available from : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Restriction-de-la-prescription-initiale-de-l-isotretinoine-orale-aux-dermatologues-Point-d-Information>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : CHIKHI HOURIA INE : 090 30 13 19 4 F

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 02 | 11 | 2020 à 18h30 Amphithéâtre ou salle : Cenit

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : KANBIA

Prénom : NICOLAS

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : le 28/10/20

Signature:

Avis du président du jury

Nom : GRESSIER

Prénom : BERNARD

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : le 28/10/20

Signature:

**Professeur B. GRESSIER
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier**

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 6/11/2020

Le Doyen

B. DÉCAUDIN



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : CHIKHI
Prénom : Houria

Titre de la thèse : Prescription et délivrance des médicaments évalués comme dangereux chez la femme en âge de procréer

Mots-clés : Médicaments tératogènes, pharmacovigilance, malformations, grossesse, prescription restreinte, femme en âge de procréer, médicaments dangereux, CRAT

Résumé :

Dans les années 60, le thalidomide, puissant médicament tératogène, a permis une prise de conscience collective concernant la nécessité de créer un outil afin d'assurer la sécurité d'utilisation des médicaments. Cependant, d'autres « scandales » sanitaires ont récemment surgi dans les médias tel que « l'affaire Dépakine® »... Le constat est que 50 ans après le thalidomide, les enfants à naître continuent d'être exposés aux médicaments tératogènes. En effet, les femmes enceintes ne pouvant être incluses dans les études cliniques, une surveillance de cette exposition médicamenteuse chez cette population particulière ne peut être réalisée. Le seul outil à disposition reste donc l'observation de cette population au long cours grâce aux différentes bases de données et aux études de cohorte. Ainsi, le CRAT a évalué comme dangereux un certain nombre de médicaments chez la femme en âge de procréer. En conséquence, des mesures de minimisation du risque ont été mises en place à destination des femmes en âge de procréer. Cependant, ces mesures ne restent pas figées dans le temps et continuent d'évoluer avec aujourd'hui le souhait d'harmoniser les informations réunies. De plus d'autres dispositions nationales ont également été prises afin de renforcer cette surveillance. Une nouvelle branche de la pharmacovigilance est en train de croître et de se renforcer.

Membres du jury :

Président : M. Bernard GRESSIER, Professeur de pharmacologie à la Faculté de pharmacie de Lille, Praticien hospitalier au centre hospitalier d'Armentières

Assesseur : M. Kpakpaga Nicolas KAMBIA, Maître de Conférences en pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Mme Bouchra RAJRAJI, Docteur en pharmacie, titulaire d'une officine à Wattignies