

N° 424

---

# SÉNAT

SESSION ORDINAIRE DE 2015-2016

---

---

Enregistré à la Présidence du Sénat le 25 février 2016

## PROPOSITION DE LOI

*relative à l'apposition d'un pictogramme visuel sur les emballages de médicaments ayant des effets tératogènes,*

PRÉSENTÉE

Par MM. Olivier CIGOLOTTI, Pierre MÉDEVIELLE, Cyril PELLEVAL, Jean-François LONGEOT, Claude KERN, Jean-Marie MORISSET, Alain MARC, Jean-François RAPIN, Mme Anne CHAIN-LARCHÉ, MM. Philippe BONNECARRÈRE, Didier MANDELLI, Mmes Jacky DEROMEDI, Annick BILLON, Élisabeth DOINEAU, MM. Jacques GENEST, Hubert FALCO, Joël GUERRIAU, Loïc HERVÉ, Mme Sophie PRIMAS, M. Philippe LEROY, Mme Françoise FÉRAT, MM. Michel CANEVET, Gérard ROCHE, Patrick CHAIZE, Jean-Jacques LASSERRE, Yves DÉTRAIGNE, Hervé MARSEILLE, Gilbert BOUCHET, Mmes Anne-Catherine LOISIER et Sylvie GOY-CHAVENT,

Sénateurs

*(Envoyée à la commission des affaires sociales, sous réserve de la constitution éventuelle d'une commission spéciale dans les conditions prévues par le Règlement.)*



## EXPOSÉ DES MOTIFS

Mesdames, Messieurs,

Depuis plusieurs années de trop nombreux cas de handicap chez les nouveau-nés surviennent suite à la prise, pendant la grossesse, de médicaments ayant des effets tératogènes. Cela en raison d'un manque de données scientifiques, par manque d'informations ou faute de traitement de substitution.

Une substance dite « tératogène » est susceptible de provoquer des malformations chez les enfants exposés *in utero*.

Dans la population générale, environ 2 à 3 % des enfants naissent avec une malformation. Un produit tératogène augmentera cette fréquence globale, ou seulement celle d'un type spécifique de malformations.

La période où les risques tératogènes sont les plus importants se situe au cours des deux premiers mois de grossesse. Cela laisse bien évidemment peu de temps aux femmes enceintes de prendre les mesures adéquates pour éviter ce type de médicaments. De nombreux cas auraient pu être évités si une mise en garde visible sur les emballages avait été instaurée.

Mis en lumière récemment l'acide valproïque ou valproate de sodium utilisé dans le traitement de l'épilepsie depuis 1967, est selon le rapport de l'IGAS à l'origine de 450 cas de malformations fœtales entre 2006 et 2014, de 54 fausses couches et de 145 décès de bébés en bas âge. Pourtant en 1984, une étude<sup>1</sup> souligne l'association entre l'exposition au valproate et l'existence d'un retard de développement psychomoteur dans 3 cas sur 7.

En février 1987, Hopkins relève une association entre l'acide valproïque et un retard mental. En 1988, Ardinger et Atkin publient une étude faisant apparaître que 71 % des enfants exposés au valproate de sodium en monothérapie présentent un retard de développement ou des

---

<sup>1</sup> John H. Diliberti, Peter A. Farndon, Nicholas R. Dennis, Cynthia J.R. Curry, *The Fetal Valproate Syndrome, American Journal of Medical Genetics* 19 : 473-481 (1984).

troubles neurologiques.

L'acide valproïque entraîne un syndrome polymalformatif dans 9 à 15 % des cas en moyenne. Ce risque est significativement élevé par rapport à tous les autres médicaments de cette catégorie. Le cas d'une femme épileptique non traitée est identique à celui de la population générale (environ 2 % de malformations majeures).

En juin 2010, la notice de ce médicament commercialisé sous le nom de Dépakine et Dépakine Chrono mentionne pour la première fois que « *la prise de ce médicament au cours de la grossesse est susceptible d'entraîner des malformations du fœtus (...), des troubles du développement et des troubles autistiques chez l'enfant* ». Mais l'information ne parvient toujours pas auprès de nombreuses patientes. Pourtant, le Vidal déconseille depuis 2006 le recours à cet antiépileptique pendant la grossesse.

Diverses études scientifiques, dont les conclusions sont reprises par l'Agence européenne du médicament en novembre 2014, évaluent à 11 % le risque de malformations (dont le spina-bifida ou malformation du tube neural) et à 30 à 40 % le taux d'atteintes neuro-comportementales liés à la prise de ce médicament.

En mai 2015, l'Agence Nationale de Sécurité du médicament (ANSM) avait réévalué les conditions de prescription de la Dépakine, mentionnant que : « *ces médicaments ne doivent pas être prescrits aux filles et aux femmes en âge de procréer, ni aux femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses* ». Ce message d'information arrive bien trop tardivement.

En 2014, plus de 93 000 femmes en âge de procréer prenaient de la Dépakine. Aussi, on ne mesure pas encore aujourd'hui l'ampleur des conséquences liées à l'exposition de nombreux enfants *in utero* au valproate ou à d'autres molécules classées tératogènes.

Étant donné le caractère très varié des handicaps auxquels les enfants exposés peuvent être confrontés, peu d'enfants sont actuellement diagnostiqués comme souffrant d'un syndrome provenant de la prise d'un médicament dit « tératogène » ou dangereux et déconseillé pendant la grossesse.

Du fait d'un défaut d'information criminel, de nombreux fœtus ont été exposés à multiples substances et continuent de l'être aujourd'hui. Par conséquent, de nombreuses personnes souffrent notamment de troubles autistiques dus à un manque d'informations.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) prévoit vers la fin du premier trimestre 2016 d'apposer la mention « valproate + grossesse = risque » en rouge sur la boîte du médicament afin que l'information parvienne aux utilisatrices de façon explicite.

Il doit en être de même pour tous les autres médicaments tératogènes ou dangereux.

Le centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) a effectué sur son site la liste des médicaments tératogènes et contraindiqués, les classant en trois grandes catégories :

- Médicaments tératogènes à proscrire pendant au moins les 2 premiers mois de grossesse, et si possible au-delà, sauf indication exceptionnelle<sup>2</sup>.

- Médicaments tératogènes utilisables en cours de grossesse en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre<sup>3</sup>.

- Médicaments contre-indiqués pendant la vie fœtale (dès le 3<sup>ème</sup> mois) : anti-inflammatoires non stéroïdiens et inhibiteurs de Cox2<sup>4</sup> et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes de l'angiotensine<sup>5</sup>.

Voici ce que le CRAT mentionne concernant le mycophénolate qui est classé dans la première catégorie de médicaments. « *Le mycophénolate a un effet tératogène chez l'humain, ce qui augmente le risque d'avortement spontané et de malformations congénitales suite à une exposition pendant la grossesse* ».

La mention sur la notice des risques pour les enfants exposés *in utero* est bien sûr absolument nécessaire. En effet, il est essentiel que toute femme à qui un médicament dangereux ou déconseillé prescrit, ait connaissance, en lisant la notice, des risques pour les enfants à naître si elle continue son traitement ou lors de la prise d'un médicament momentanée.

---

<sup>2</sup> Acide valproïque, Mycophénolate, Acitrétine, Antimitotique, Isotrétinoïde, Misoprostal, Thalidomide.

<sup>3</sup> Carbamazépine, Phénobarbital, Topiramate, Lithium, Anticoagulants oraux, Warfarine, Acénocoumarol, Fluindione, Carbimazole.

<sup>4</sup> Ibuprofène, Kétoprofène, Nimésulide.

<sup>5</sup> Captopril, Enalapril, Losartan.

Néanmoins, elle n'est pas suffisante : les notices ne sont pas toujours lues complètement ou ne sont pas relues par une patiente lorsqu'elle a l'habitude d'utiliser un même médicament (médicaments sans ordonnance). Les informations sur les notices peuvent changer dans le temps ou la situation de la patiente peut évoluer (puberté, projet d'enfant, début de grossesse...)

L'avertissement sanitaire à indiquer sur les emballages de médicaments tératogènes ou dangereux devrait prendre la forme d'un pictogramme représentant une femme enceinte barrée ou bien d'un triangle avec une femme enceinte sur un fond de couleur en fonction des risques liés à la prise de médicaments tératogènes. Ce pictogramme doit être inscrit à un endroit apparent et de manière à être visible, clairement lisible et indélébile sur l'emballage du médicament, mais également sur les plaquettes.

Ce pictogramme n'est pas sans rappeler celui apposé sur les bouteilles d'alcool dans la lutte contre l'alcoolisation fœtale, dont les effets tératogènes sont tous avérés. Des milliers d'enfants sont atteints dès leur naissance d'alcoolisation fœtale ou ont des problèmes neurologiques voir cardiaques.

Ce pictogramme visuellement très simple, placé sur les boîtes de médicaments tératogènes ou à risques permettrait non seulement d'alerter la patiente des risques de malformation pour les enfants à naître exposés à ces médicaments *in utero* et de la conduire à s'informer immédiatement auprès des professionnels qui la prennent en charge en cas de désir d'enfant ou de grossesse accidentel, mais également d'alerter les professionnels de la santé (médecins, pharmaciens, spécialistes...).

Ce pictogramme est une mesure complémentaire aux informations plus précises et plus détaillées mentionnées dans la notice au sujet des risques tératogènes.

## PROPOSITION DE LOI

### Article 1<sup>er</sup>

- ① Après l'article L. 5121-26 du code de la santé publique, il est inséré un article L. 5121-27 ainsi rédigé :
- ② « *Art. L. 5121-27.* – Lorsque le médicament ou produit a des effets tératogènes ou présentant un danger pour la femme enceinte mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit, son conditionnement extérieur comporte un pictogramme dont le modèle est déterminé, sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, par arrêté du ministre chargé de la santé. »

### Article 2

L'article 1<sup>er</sup> de la présente loi entre en vigueur à une date fixée par décret et, au plus tard, dans un délai de six mois à compter de la promulgation de cette même loi.