

Compte-rendu

Direction de la Surveillance
Cellule Reproduction Grossesse Allaitement
Personnes en charge : Emilie Vittaz

CST « Réévaluation du pictogramme figurant sur le conditionnement extérieur des médicaments tératogènes et fœtotoxiques »

Séance du 14 mars 2023 de 13h50 à 17h30

Ordre du jour

Programme de séance

	Sujets abordés	Action
1.	Introduction et gestion de déclaration publique d'intérêt	Pour information
2.	Audition publique (à partir de 14h00) : Marine Martin, présidente de l'APESAC (Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti- Convulsivant) et lanceuse d'alerte <i>Retransmission en direct sur la chaîne YouTube de l'ANSM</i>	Pour discussion
3.	Point d'information au sujet des auditions publiques et de l'appel à contribution écrite	Pour avis
4.	Point d'étape concernant l'enquête d'opinion	Pour information
5.	Formations « Critères de risque entraînant l'apposition d'un pictogramme » et « Compréhension du pictogramme » : début des travaux	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent/excuse
Membres			
ANGLADE Isabelle	Représentant de la DGS	☒	Sortie 15h25
BALLAY Alain	Membre	☒	☐
BAUDRU Patrick	Membre	☒	☐
BENOIT TRUONG CANH Marianne	Membre	☐	☒
BLANC Nathalie	Membre	☐	☒
BOUQUET Sylvain	Membre	☒	☐
BOURDY-DUBOIS Lucie	Membre	☒	☐
BUISSON Anne	Membre	☒	☐
DORAY Bérénice	Membre	☒	☐
GENON Clotilde	Membre	☒	Entrée 14h10
HOURTIGUET Catherine	Membre	☒	☐
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre	☐	☒
LACROIX Isabelle	Membre	☐	☒
MANDELBROT Laurent	Membre	☐	☒
MARGAT Aurore	Membre	☒	☐
MARIN Benoît	Membre	☐	☒
MASSARDIER Jérôme	Membre	☒	☐
MEYOHAS Marie-Caroline	Membre	☒	☐
WINTERFELD Ursula	Membre	☒	Entrée 14h10
ANSM			
MOUNIER Céline	Adjointe à la Directrice Générale adjointe	☒	☐
BENKEBIL Mehdi	Directeur de la Surveillance	☒	☐
LAVERGNE Fabien	Evaluateur cellule RGA	☒	☐
MASSET Dominique	Coordonnateur cellule RGA	☒	☐
KARAM Fatiha	Evaluateur cellule RGA	☒	☐
BERBAIN Thomas	Evaluateur cellule RGA	☐	☒
ABOU CHAKRA Karen	Stagiaire cellule RGA	☒	☐
MAUPU Juliette	Stagiaire cellule RGA	☒	☐
VITTAZ Emilie	Evaluateur cellule RGA	☒	☐
ALCARAZ Leslie	Evaluateur cellule RGA	☒	☐
VIDIL Faustine	Evaluateur DMM1	☐	☒
HOLINGUE Brenda	Evaluateur DMM1	☒	☐
DEGUINES Catherine	Chef de pôle DMM2	☐	☒
DE KERVASDOUE Camille	Evaluateur DMM2	☒	☐
CAVALIER Julie	Chef de pôle DRD	☒	☐
THAMIN Manon	Evaluateur DRD	☒	☐
TUNIER Rose Marie	Directrice de la direction de la Communication	☒	☐

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent/excusé
VOISIN Séverine	Directrice adjointe de la DIRCOM	☐	☒
GOYET Anne Claire	Chef de pôle DIRCOM	☒	☐
STIRNWEISS Jeanne	Evaluateur DIRCOM	☒	☐
PICHONNIER Maxime	Evaluateur DIRCOM	☒	☐
Audition publique			
MARTIN Marine	Présidente de l'Association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anticonvulsivant (APESAC) et lanceur d'alerte	☒	Entrée 14h00 Sortie 15h00

LISTE DES ACRONYMES

- **CST** : Comité Scientifique Temporaire
- **DIRCOM** : Direction de la Communication
- **DGS** : Direction Générale de la Santé
- **DMM1** : Direction Médicale Médicament 1
- **DMM2** : Direction Médicale Médicament 2
- **DPI** : Déclaration Publique d'Intérêt
- **DRD** : Direction Réglementation et Déontologie
- **RCP** : Résumé des Caractéristiques Produit
- **RGA** : Reproduction Grossesse Allaitement

Sujets abordés

1. Introduction et gestion de déclaration publique d'intérêt

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.



Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

2. Audition publique

La réunion débute par la première audition publique de ce CST qui est retransmise en direct sur la chaîne Youtube de l'ANSM et disponible en replay. *Le lien vers la chaîne Youtube de l'ANSM est le suivant :* https://www.youtube.com/channel/UCLwzdfn_TDPGx7pv7nbDryQ

L'auditionnée de ce jour est Madame Marine Martin, présidente de l'APESAC (Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant) et lanceuse d'alerte. Le diaporama présenté lors de l'audition publique est disponible en annexe, à la fin de ce document.

Discussions

Lors des discussions avec l'ANSM et les membres du CST, il est rappelé que l'objectif de cette réévaluation, dans le cadre d'une méthode collaborative, vise à étudier le dispositif actuel afin de voir s'il est perfectible et, le cas échéant, de l'améliorer dans le but de le rendre encore plus performant. Il est également précisé par les membres du CST que le but est notamment de pallier deux problèmes majeurs identifiés depuis la mise en place du dispositif : d'une part, un manque de connaissance et de compréhension des pictogrammes actuels, et d'autre part, la constatation d'arrêts brutaux de traitements par les femmes enceintes ou désireuses de l'être, en l'absence d'avis médical.

L'ensemble des membres s'accordent sur le fait que le pictogramme doit être le plus simple et clair possible, que ce soit dans le visuel ou le textuel. Concernant l'apposition du pictogramme, les membres du CST partagent le fait que les laboratoires ne devraient pas être les seuls décideurs du choix du pictogramme à apposer.

Note post-réunion

Au cours des échanges, une étude menée par l'ANSM a été évoquée. L'ANSM informe qu'à ce jour, il n'existe aucune étude, publiée ou finalisée, faite ou financée par l'ANSM à l'exception de :

- l'enquête d'opinion qui sera prochainement lancée,
- une étude menée par une équipe de recherche à partir des données du SNDS qui est en cours suite à un appel à projet du GIS EPIPHARE.

Concernant l'étude issue du CHU d'Amiens, celle-ci est accessible au lien suivant : [Évaluation et impact des pictogrammes « grossesse » apposés sur les conditionnements extérieurs des médicaments : enquête auprès de 281 femmes - ScienceDirect](#)

Sortie de la séance de Madame Marine Martin

À la suite de cette audition publique, les membres du CST poursuivent leurs échanges en réunion plénière et à huis clos.

3. Point d'information au sujet des auditions publiques et de l'appel à contribution écrite

Les prochaines auditions publiques seront réalisées entre les mois d'avril et mai 2023. Les sept entités retenues pour participer aux premières auditions publiques, en parallèle de la contribution écrite, sont :

- L'APESAC (Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant) : audition réalisée ce jour.
- Les représentants des industriels, avec idéalement un seul représentant pour les trois entités, à savoir : le Leem (Les entreprises du médicament), le NèreS et le Gemme (Générique même médicament).
- Le CNSF (Collège National des Sages-Femmes) : une précision est apportée sur le fait que le CNSF sera auditionné, tandis que le Conseil National de l'Ordre des Sages-Femmes participera à la contribution écrite.
- Le CNOP (Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens).
- Le CNOM (Conseil National de l'Ordre des Médecins).
- Le Planning Familial.
- L'Association FAS (France Assos Santé).

Il est souligné que le nombre d'entités à auditionner pourra être élargi selon les éléments de réponse collectés lors de la contribution écrite.

Les questions de la contribution écrite ont été finalisées lors d'échanges par mail avec les membres du CST. La liste des entités sollicitées pour l'appel à contribution écrite a été finalisée en séance.

4. Point d'étape concernant l'enquête d'opinion

Il est confirmé que les DROM-COM seront bien intégrés dans l'enquête d'opinion, à la seule différence que celle-ci sera menée par téléphone pour ces territoires.

Les hommes ne seront pas intégrés dans le panel des personnes interrogées dans l'enquête d'opinion, ceci au profit de leur intégration dans l'enquête d'évaluation de la compréhension du pictogramme qui sera menée à l'issue des travaux du CST.

Enfin, une réunion entre les membres et l'institut d'opinion chargé de l'enquête sera organisée avant la prochaine session de CST du mois d'avril. Cette réunion aura pour objectif la présentation par l'institut d'opinion de la méthodologie utilisée pour mener l'enquête, tout en offrant l'opportunité aux membres de poser leurs éventuelles questions et de formuler des propositions de modifications le cas échéant.

5. Formations « Critères de risque entraînant l'apposition d'un pictogramme » et « Compréhension du pictogramme » : début des travaux

Les membres se répartissent entre les deux formations restreintes créées au sein de ce CST : « Critères de risque entraînant l'apposition d'un pictogramme » et « Compréhension du pictogramme ».

La réunion plénière se termine afin de laisser place aux discussions en formations restreintes.

♦ Formation restreinte « Critères de risque entraînant l'apposition d'un pictogramme »

Cette première séance porte sur les critères de risque.

Les membres discutent de la préférence pour l'établissement de critères plutôt que de listes pour catégoriser les médicaments, en raison de leur flexibilité face aux nouvelles connaissances.

Les RCP sont identifiés comme une source d'information clé pour définir ces critères, malgré un décalage inévitable avec la littérature scientifique. Toutefois, ce décalage est maîtrisé grâce aux mesures anticipées d'information et de communication. Le RCP est la source officielle d'information et sert de référentiel réglementaire.

Pour compléter les informations du RCP, d'autres sources sont envisagées, ainsi que l'ajout d'un QR code sur les emballages de médicaments pour orienter les patients vers des sites internet institutionnels.

- **Discussion autour de la notion de risque avéré**

La discussion porte sur la notion de risque avéré (tératogène, foetotoxique, néonatal, neuro-développemental) en se basant sur les lignes directrices des *Guidelines* européennes (« *Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation : from data to labelling* », 2006). Plusieurs aspects de cette notion sont explorés, notamment la contre-indication, ainsi que la prise en compte des effets cliniques et des données animales. L'objectif est d'établir une définition claire des risques associés aux médicaments pendant la grossesse.

La notion de contre-indication est examinée en détail, en soulignant le fait qu'elle ne constitue pas toujours un critère pour établir le caractère avéré du risque. Toutefois, elle repose sur une analyse rigoureuse des données scientifiques et cliniques disponibles et a une valeur d'interdit au niveau réglementaire.

La distinction des périodes de grossesse dans l'apposition d'un pictogramme est discutée. Les membres s'accordent sur l'importance de conserver une information globale sur la grossesse et de ne pas dissocier le risque en fonction des mois ou des trimestres de grossesse. L'apposition d'un QR code complémentaire est proposée pour orienter la patiente vers des informations spécifiques.

La démonstration clinique d'un effet tératogène ou foetotoxique chez l'Homme est considérée comme un risque avéré. Les données animales quant à elles ne permettent pas de conclure à un risque avéré, mais seulement à des suspicions de risque chez l'Homme. Des exemples comme les anticancéreux, le lénalidomide ou le sonidégib, pour lesquels il existe une contre-indication chez la femme enceinte uniquement basée sur des données animales, sont discutés. Il en ressort qu'une positivité des études animales en lien avec un mécanisme pharmacologique ou toxicologique ayant un rôle majeur dans le développement constitue une circonstance exceptionnelle et, à ce titre, pourrait entrer dans la définition d'un risque avéré.

Le dispositif actuel repose sur les risques tératogènes et foetotoxiques. Les membres s'interrogent sur l'opportunité d'ajouter le risque néonatal et le risque de trouble du neuro-développement. Il en ressort à ce stade que le risque néonatal relève généralement d'une prise en charge médicale appropriée et anticipée. Par conséquent, son ajout dans le dispositif est discutable. En revanche, le risque de trouble du neuro-développement apparaît comme un risque devant être inclus, bien qu'il soit important d'individualiser ce risque du risque malformatif dans l'information transmise.

En conclusion, cette analyse met en évidence la complexité de la notion de risque avéré et souligne l'importance d'établir un consensus et des critères clairs pour mieux appréhender les situations complexes et informer de manière appropriée les patientes et les professionnels de santé.

La discussion se termine en évoquant d'autres critères potentiels à considérer comme le sur-risque d'avortement ou de fausses couches. L'ensemble des membres s'entend sur le fait que le risque d'avortement spontané doit être pris en compte.

- ♦ **Formation restreinte « Compréhension du pictogramme »**

Les membres s'accordent sur l'importance de réfléchir à ce dispositif de manière globale, ainsi que sur la nécessité de développer un volet pédagogique et d'accompagnement auprès des professionnels de santé et des patients sur les risques liés à l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse.

L'étude de Bianchini et al., 2022 (*Comprehension of Pictograms Demonstrating the Risk of Medication Use During Pregnancy: A Systematic Review. Matern Child Health J* 26, 2318–2338 (2022)), qui constitue une revue de la littérature sur la compréhension des pictogrammes « Femmes enceintes », a été discutée. Certains articles retenus dans cette revue seront analysés plus en détail lors de la prochaine session.

- **Discussion autour de la notion d'information transmise**

D'une façon générale, il apparaît que l'image a plus d'impact que le texte. Cependant, il est nécessaire que le texte soit bien approprié pour éviter la dé-contextualisation de l'image. À titre d'exemple, est-ce que le terme « DANGER » apposé seul ne risque pas d'entraîner un problème de compréhension, à savoir l'existence d'un risque pour la mère exclusivement sans faire penser à l'impact sur le fœtus. Dans ce cas, le message « DANGER POUR LE FŒTUS » permet de préciser et de mieux cerner l'information.

Concernant l'image en elle-même, il est nécessaire de prendre en compte l'imprégnation culturelle des images c'est-à-dire ce que l'on a l'habitude de voir, et de s'assurer que l'information comprise est la même pour tout le monde. L'intervention d'un spécialiste dans le domaine de la communication sur le risque notamment sanitaire et de l'aide à la décision en santé pourrait apporter des informations essentielles pour la suite des discussions.

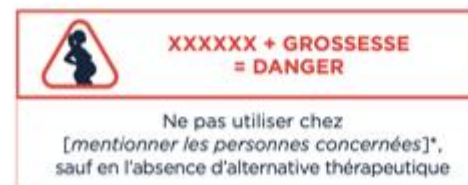
Comme soulevé lors de l'audition publique de Madame Martin, le fait que le pictogramme soit facilement compréhensible par un public ayant des difficultés de lecture ou ne comprenant pas la langue française par exemple est un point majeur.

Il faut également s'assurer que le message reste compris entre différents pictogrammes apposés sur le conditionnement extérieur. Les membres s'interrogent sur la pertinence d'établir des pictogrammes selon les différents risques (tératogène, foetotoxique, néonatal, neuro-développemental, etc..).

Fin de séance

Introduction

- Rappel des faits
- Mise en place du CST partialité des experts : sociétés savantes, association de patients.
- Mise à l'écart de la lanceuse d'alerte.
- Affichage clair de la volonté de suppression du pictogramme interdit, dicit Pierre-Olivier Variot le 9 mars dans le Quotidien du Pharmacien.





Historique du Pictogramme

- Travail parlementaire avec le Député Olivier Ciqualotti, et le Directeur Général de la Santé : Benoit Vallet.
- Décret n°2017-550 du 14 avril 2017
- Deux pictogrammes : « Danger » et « interdit »
- Pictogramme danger = éviter le médicament, pictogramme interdit = contre indiqué.



Benoit Vallet en 2016.



Deux pictogrammes connus de tous

■ Présentation simple :

- Sur des biens de consommation courante (alcool, tabac, fromage)
- Symbolique simple : visuel, taille suffisamment visible, couleur compréhensible par tous avec le rouge qui symbolise l'interdiction. Contrairement à la couleur jaune du pictogramme voiture qui dans la vie quotidienne ne correspond pas à une couleur de danger.
- Attention les termes tératogène et foetotoxique ne sont pas compris du grand public. La notion de danger et d'interdiction est à favoriser.
- Utile pour les femmes illettrées ou ne parlant pas ou mal le français.





Utilisation mondiale

- L'EMA a trouvé le pictogramme de femme enceinte barré indispensable et a décidé de l'apposer sur toutes les boîtes de Dépakine en Europe.
- La FDA utilise depuis 13 ans le pictogramme de femme enceinte barré sur les boîtes de roaccutane (isotretinoïne).





Une inquiétude salvatrice

- Aucun décès rapporté suite à l'apposition du pictogramme. Par contre beaucoup de grossesses sous médicament évitées grâce au pictogramme.
- Les mots « danger » et « interdit » appellent la patiente à réfléchir sur son projet de grossesse, l'alerte sur les dangers.
- Invitation à lire la notice.
- Invitation à consulter son médecin ou son spécialiste.
- Les effets nocifs sur le fœtus sont souvent reconnus longtemps après leur commercialisation et l'absence de pictogramme risque de rassurer à tort.





Le cas de la maladie chronique

- Une maladie chronique est une maladie de longue durée, évolutive, avec retentissement sur la vie quotidienne. Il est souvent impossible d'arrêter le traitement, cela ne veut pas dire qu'une information claire et complète ne doive pas être donnée.
- Le fait qu'il y ait ou non une alternative thérapeutique ne doit pas conditionner l'information donnée à la patiente y compris celle de l'interdiction. Il est possible de devenir parent par un moyen autre que la grossesse.



Le consentement éclairé, que dit la loi ?

- Principe de précaution.

Le principe de précaution vise à permettre aux décideurs de prendre des mesures de protection lorsque les preuves scientifiques relatives à un danger pour l'environnement ou la santé humaine sont incertaines et que les enjeux sont importants.

- Consentement éclairé, Loi Kouchner 2002 :

La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé est la première loi qui consacre le droit du patient de prendre des décisions concernant sa santé et l'obligation des soignants de créer toutes les conditions pour éclairer ces décisions.

- Droit de liberté du corps de la femme : liberté de choix de chaque femme. Le médecin est là pour donner l'information, la femme est libre de décider :

La liberté de pouvoir choisir d'être mère ou non. Celui de mettre au monde des enfants désirés. À force de combats, les femmes peuvent aujourd'hui en France accéder gratuitement et anonymement, même mineures, à la contraception et à l'interruption volontaire de grossesse (IVG). 24 mars 2020

- Actualité : Débat à l'Assemblée Nationale sur le droit à l'IVG, doit nous rappeler que la liberté de décider de sa maternité est un choix. Peut-être faudrait-il intégrer le pictogramme au débat du projet de loi ?





Qu'est-ce qu'un signal ?

- Un signal ou alerte est une nouvelle donnée, souvent de **faible niveau de preuve**, qui suggère une relation causale entre un trouble et la prise d'un médicament. (Prescrire)
- Même avec un faible niveau de preuve y compris chez l'animal, l'information doit être donnée chez la patiente sous peine de poursuite judiciaire pour un manque d'information.
- La pharmacovigilance met du temps à repérer les effets foetotoxiques/térogènes chez l'enfant à naître, car les essais cliniques chez la femme enceinte sont interdits.



≡ Le Monde

Scandale de la Dépakine : l'Agence du médicament mise en examen pour « homicides involontaires »

L'Agence nationale de sécurité du médicament doit répondre d'un défaut d'information envers les femmes enceintes quant aux risques connus pour la santé du fœtus.

Le Monde avec AFP

Publié le 09 novembre 2020 à 20h33, mis à jour le 10 novembre 2020 à 05h55 · 🔊 Lecture 2 min.



Critères d'apposition du pictogramme

- 10% des médicaments se voient apposés le pictogramme interdit, selon la directrice du CRAT, c'est un chiffre énorme ! Cela légitime la présence du pictogramme de femme enceinte barré.
- 50 à 60 % des médicaments avec le pictogramme Danger présentent un risque avéré, spécifié dans le RCP. Selon Prescrire « **Les médicaments sont dangereux pendant la grossesse jusqu'à preuve du contraire** ». L'histoire s'illustre par les scandales tels que : Thalidomide, Distilbène, Dépakine.
- Il est normal que les médicaments n'aient pas tous le même pictogramme, même dans une même classe thérapeutique car leur toxicité n'est pas toujours la même, exemple épilepsie : Dépakine / Lamictal.
- Conclusion : Les deux pictogrammes et leurs avertissements textuels sont justifiés.





Enquête d'opinion

- L'APESAC est favorable à ce qu'une enquête d'opinion soit réalisée.

⚠ Attention à la partialité des personnes interrogées. L'APESAC demande à connaître le panel de personnes interrogées.

⚠ Attention à l'orientation des questions posées. L'APESAC demande à être associé à la préparation du questionnaire.

⚠ Attention au volume de personnes interrogées. L'APESAC demande à connaître le protocole et que celui-ci soit validé par le Conseil Scientifique de l'APESAC





Propositions

- l'ANSM devrait établir la liste précise des médicaments disposant du pictogramme danger ou interdit. L'APESAC demande à avoir accès à ces données.
- Les laboratoires ne devraient pas être les seuls décideurs du choix du pictogramme.
- Ce n'est pas à la patiente de démontrer que le médicament est foetotoxique ou tératogène : Il faut inverser la charge de la preuve.
- Le pictogramme ne peut remplacer l'information contenue dans le RCP, il doit correspondre à l'information contenue dans la notice patient.





Préconisation :

- Tous les médicaments ayant un RCP mentionnant la contre-indication devraient avoir un pictogramme **interdit**.
- Tous les médicaments pour lesquels le risque d'innocuité n'a pas été démontré devraient comporter le pictogramme **danger** (principe de précaution).
- Seuls les médicaments pour lesquels le laboratoire a prouvé l'innocuité de son produit ne devraient pas avoir de pictogramme.
- Création d'un comité indépendant / Observatoire, délibérant sur l'apposition du pictogramme. Financement par le Ministère de la Santé. / Pas de commission formée d'experts ponctuels.
- L'EMA pourrait être l'organisme décisionnaire pour les médicaments ayant une AMM européenne.



