

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

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

Séance du 19 avril 2023 de 9h30 à 13h00

Ordre du jour

Programme de séance

	Sujets abordés	Action
1.	Introduction et gestion de déclaration publique d'intérêt	Pour information
2.	Adoption du compte-rendu de la séance précédente	Pour discussion
3.	Auditions publiques	
3.1.	Audition du Dr Claire Siret, Présidente de la section Santé Publique du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) <i>Retransmission en direct sur la chaîne YouTube de l'ANSM</i>	Pour audition
3.2.	Audition de Catherine Simonin, Membre du bureau de l'Association France Assos Santé (FAS) <i>Retransmission en direct sur la chaîne YouTube de l'ANSM</i>	Pour audition
3.3.	Audition des représentants de l'industrie pharmaceutique : - Thomas Borel, Directeur Recherche, Innovation, Santé publique et Engagement Sociétal (LEEM) - Claire-Lise Pastré, Responsable Affaires Réglementaires (LEEM) - Odile Chadefaux, Directeur Affaires Pharmaceutiques et Scientifiques (GEMME) - Luc Besançon, Délégué Général (NèreS) <i>Retransmission en direct sur la chaîne YouTube de l'ANSM</i>	Pour audition
4.	Restitution des travaux des formations restreintes et réflexions autour du futur dispositif	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
ANGLADE Isabelle	Représentant de la DGS	☒	☐
BALLAY Alain	Membre	☒	Entrée 10h00
BAUDRU Patrick	Membre	☒	☐
BENOIT TRUONG CANH Marianne	Membre	☒	Entrée 09h42
BLANC Nathalie	Membre	☒	☐
BOUQUET Sylvain	Membre	☒	☐
BOURDY-DUBOIS Lucie	Membre	☒	Entrée 09h48
BUISSON Anne	Membre	☒	Sortie 12h00
DORAY Bérénice	Membre	☒	☐
GENON Clotilde	Membre	☒	☐
HOURTIGUET Catherine	Membre	☒	☐
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre	☒	☐
LACROIX Isabelle	Membre	☒	☐
MANDELBROT Laurent	Membre	☒	☐
MARGAT Aurore	Membre	☒	☐
MARIN Benoit	Membre	☒	☐
MASSARDIER Jérôme	Membre	☒	☐
MEYOHAS Marie-Caroline	Membre	☒	☐
WINTERFELD Ursula	Membre	☒	☐
ANSM			
MOUNIER Céline	Adjointe à la Directrice Générale adjointe	☒	☐
BENKEBIL Medhi	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	☒	☐
VIAL Thierry	Conseiller médical Grossesse (cellule RGA)	☒	☐
ALCARAZ Leslie	Evaluateur cellule RGA	☒	☐
VIDIL Faustine	Evaluateur DMM1	☒	☐
HOLINGUE Brenda	Evaluateur DMM1	☒	☐
VELLA Philippe	Directeur de la DMM2	☐	☒
DEGUINES Catherine	Chef de pôle DMM2	☐	☒
DE KERVASDOUE Camille	Evaluateur DMM2	☒	☐
CAVALIER Julie	Chef de pôle DRD	☒	☐
THAMIN Manon	Evaluateur DRD	☒	☐

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
TUNIER Rose Marie	Directrice de la direction de la Communication	☐	☒
VOISIN Séverine	Directrice adjointe de la DIRCOM	☐	☒
GOYET Anne Claire	Chef de pôle DIRCOM	☐	☒
STIRNWEISS Jeanne	Evaluateur DIRCOM	☐	☒
PICHONNIER Maxime	Evaluateur DIRCOM	☐	☒
Auditions publiques			
SIRET Claire	Présidente de la section Santé Publique du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM)	☒	Entrée 10h00 Sortie 10h46
SIMONIN Catherine	Membre du bureau de l'Association France Assos Santé (FAS)	☒	Entrée 10h46 Sortie 11h39
BOREL Thomas	Directeur Recherche, Innovation, Santé publique et Engagement Sociétal (LEEM)	☒	Entrée 11h40 Sortie 12h36
PASTRE Claire-Lise	Responsable Affaires Réglementaires (LEEM)	☒	Entrée 11h40 Sortie 12h36
CHADEFAUX Odile	Directeur Affaires Pharmaceutiques et Scientifiques (GEMME)	☒	Entrée 11h40 Sortie 12h36
BESANCON Luc	Délégué Général (NèrS)	☒	Entrée 11h40 Sortie 12h36

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
- **GEMME** : Association « Générique Même Médicament » représentant les professionnels et industriels français des médicaments génériques et biosimilaires
- **LEEM** : Organisation professionnelle « Les Entreprises du Médicament » en France
- **NèrS** : Association représentant les laboratoires pharmaceutiques produisant ou commercialisant des produits de santé et de prévention de premier recours disponibles en pharmacie sans ordonnance en France
- **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. Adoption du compte-rendu de la séance précédente

Le compte-rendu de la précédente séance de ce CST, qui s'est tenue le 14 mars 2023, est adopté par les membres et disponible sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-reevaluation-du-pictogramme-figurant-sur-le-conditionnement-exterieur-des-medicaments-teratogenes-ou-foetotoxiques-1>

3. Auditions publiques

Cette séance comporte trois auditions publiques, retransmises en direct sur la chaîne Youtube de l'ANSM et disponibles en replay. *Le lien vers la chaîne YouTube de l'ANSM est le suivant :* https://www.youtube.com/channel/UCLwzdfn_TDPGx7pv7nbDryQ

Les auditionnés du jour sont :

- ◆ Docteur **Claire Siret**, présidente de la section Santé Publique du **CNOM (Conseil National de l'Ordre des Médecins)** ;
- ◆ Madame **Catherine Simonin**, membre de l'association **FAS (France Assos Santé)** ;
- ◆ Mesdames et Messieurs les **représentants de l'industrie pharmaceutique** :
 - **Thomas Borel**, Directeur Recherche, Innovation, Santé publique et Engagement Sociétal du **LEEM**,
 - **Claire-Lise Pastré**, Responsable Affaires Réglementaires du **LEEM**,
 - **Odile Chadefaux**, Directeur Affaires Pharmaceutiques et Scientifiques du **GEMME**,
 - **Luc Besançon**, Délégué Général du **NèreS**.

Les diaporamas présentés lors des trois auditions sus-citées sont disponibles en annexes, à la fin de ce document.

3.1. Audition du Conseil National de l'Ordre des Médecins – cf. Annexe 1

❖ Discussions

Les échanges mettent en évidence la nécessité d'assurer une harmonisation de l'information portant sur le risque, notamment lorsqu'elle est relayée par différentes sources d'informations (sites internet et autres) ou encore par plusieurs professionnels de santé. En ce sens, il apparaît essentiel d'établir une cohésion forte entre les différentes professions de santé et les pouvoirs publics. Les logiciels d'aide à la prescription pourraient être utilisés comme un outil d'information sur le risque médicamenteux pendant la grossesse et d'accompagnement des prescripteurs.

Une communication adaptée et de qualité sur le sujet « Médicaments et grossesse » semble également indispensable. Afin de multiplier les supports, il est par exemple proposé d'intégrer les informations

concernant les risques sur les ordonnances. Il relève toutefois du devoir du professionnel de santé d'anticiper systématiquement un échange avec les patientes sur cette problématique lors de la prescription ou de la délivrance d'un médicament. De la même manière, il semble primordial d'accompagner les patientes en prenant le temps d'engager une discussion transparente dans le cadre d'une relation de confiance. En ce sens, l'Ordre souhaiterait que les consultations médicales en présentiel soient privilégiées. Il est entendu que l'information devrait par ailleurs être diffusée de manière plus large, notamment par le biais de campagnes grand public et de formats attractifs tels que des capsules vidéo ou encore des spots télévisuels.

Une attention particulière devrait également être portée à la prévention et à l'éducation à la santé, et ce dès le plus jeune âge. Il semble important que l'éducation sur la santé et les médicaments ne repose pas sur la peur mais sur la communication et la bonne information. Dans ce cadre, la notion de balance bénéfice/risque pourrait également être expliquée. La discussion autour de la prévention indique que celle-ci pourrait s'initier dès l'adolescence, au même titre que celle des IST, avec un renforcement de la médecine scolaire et l'instauration d'une consultation dédiée à 16 ans. Elle pourrait ensuite se poursuivre lors de la vie adulte dans le cadre d'entretiens pré-conceptionnels.

Un pictogramme de trois couleurs (vert / orange / rouge) est évoqué, mais ce format pourrait mettre en difficulté les prescripteurs qui décideraient, sur la base de l'évaluation du rapport bénéfice/risque, de prescrire ces médicaments. En revanche, cette proposition paraît plus pertinente si elle est appliquée aux médicaments disponibles sans ordonnance dans le cadre de l'automédication. La présence d'un pictogramme rouge ou orange devrait alors systématiquement signaler la nécessité d'une discussion avec un professionnel de santé.

Sortie de la séance du Dr Claire Siret

3.2. Audition de l'Association France Assos Santé – cf. Annexe 2

❖ Discussions

L'amélioration de la compréhension et de l'accessibilité du dispositif actuel ressortent comme des priorités majeures. L'identification de la cible pour alerter sur le risque (la femme enceinte, le futur enfant, les deux) apparaît comme une première difficulté. La seconde difficulté évoquée concerne la compréhension et la différenciation des deux pictogrammes actuels. D'une part, l'utilisation des panneaux de la circulation routière semble être bien perçue mais le danger et la conduite à tenir doivent être clarifiés. D'autre part, l'utilisation des couleurs, rouge et orange, pour distinguer les deux niveaux de danger est discutée. En revanche, la mise en place d'un pictogramme de couleur verte ne semble pas pertinente au regard de l'évolution constante des données de sécurité des médicaments.

Une vigilance importante doit être apportée aux termes employés. La mention actuelle d'« alternative thérapeutique » est perçue comme difficile à comprendre et doit être remplacée. Dans ce cadre, il apparaît essentiel d'adopter la méthode du « facile à lire et à comprendre » (FALC), le but étant de rendre le dispositif accessible aux publics en difficulté afin qu'il le soit pour tous. Les outils numériques peuvent être des moyens efficaces de compléter l'information ; cependant celle-ci doit être délivrée de manière directe pour assurer sa transmission à l'ensemble des usagers.

De façon générale, chacun s'accorde à dire que l'information du cas individuel doit se faire en priorité dans le cadre du colloque singulier professionnel de santé-patient et doit être donnée le plus tôt possible, idéalement en amont du projet de grossesse. L'ajout systématique d'une mention renvoyant vers l'avis d'un professionnel de santé semble être nécessaire : d'une part pour permettre une information éclairée sur les risques encourus et favoriser les décisions partagées, et d'autre part pour pallier la problématique des arrêts brutaux de traitement.

Au cours de la discussion, il est proposé d'utiliser notamment les alertes de pharmacovigilance et les résultats d'essais cliniques et de tolérance comme données à prendre en compte dans l'évaluation des décisions conduisant à l'apposition des pictogrammes.

L'établissement d'une politique de réduction des risques reposant sur la prévention et la responsabilisation des usagers est discuté. Il est évoqué le fait que l'éducation à la santé pourrait prévoir

un volet portant sur l'utilisation du système de santé, des médicaments et leurs risques. Une proposition est faite concernant la mise en place de mesures de prévention relevant de l'universalisme proportionné, c'est-à-dire modulées en fonction des populations les plus à risque. Dans le cadre de ce dispositif, ces populations sont essentiellement les femmes en âge de procréer atteintes de maladies chroniques. Pour ces femmes, les consultations pré-conceptionnelles et la délivrance d'informations en continu lors des consultations de suivi sont évoquées comme des outils de prévention adaptés. Il semble que les représentants des usagers aient également un rôle à jouer dans la mesure où leur approche, différente de celle des professionnels de santé, pourrait constituer un volet complémentaire de prévention.

Sortie de la séance de Madame Catherine Simonin

3.3. Audition des représentants de l'industrie pharmaceutique (LEEM, GEMME, NèrES) – cf. Annexe 3

❖ Discussions

L'idée d'introduire un pictogramme signalant une absence de risque, et conduisant de fait à une apposition sur chaque boîte de médicament, est perçue au niveau industriel comme une complication plutôt qu'une solution. L'existence de contraintes techniques imposant des délais incompressibles est évoquée. Le délai nécessaire pour une modification d'apposition d'un pictogramme, tenant compte des différentes étapes liées aux chaînes de production et de distribution, pourrait aller jusqu'à deux ans environ. D'autre part, un projet d'adaptation des informations au travers d'une « e-notice » est actuellement en cours d'étude avec l'ANSM. Ce dispositif, bien qu'il ne puisse réduire les délais liés aux aspects matériels, pourrait constituer une voie de réponse à l'amélioration des délais d'actualisation des informations numériques.

Afin de faciliter la mise en place du futur dispositif, il est évoqué le souhait des laboratoires que l'ANSM établisse une liste de principes actifs concernés par l'apposition d'un pictogramme. Un membre estime cependant que l'établissement d'une telle liste serait problématique dans la mesure où les pouvoirs publics se retrouveraient placés comme seuls responsables de l'application et des conséquences de cette liste. Il est précisé que cette demande n'est pas formulée dans l'objectif de se décharger de cette responsabilité mais de remédier aux problèmes de dysharmonie actuellement rencontrés entre laboratoires dans l'apposition du pictogramme. En effet, un manque d'homogénéité entre laboratoires est soulevé d'une part dans le cadre de l'apposition du pictogramme (pictogrammes différents ou présence/absence de pictogramme pour une même substance active), et d'autre part dans le cadre des données utilisées pour cette évaluation.

En l'absence d'établissement d'une liste de molécules, il apparaît essentiel que les critères d'apposition soient rigoureusement et clairement définis afin d'assurer une homogénéité dans l'évaluation de l'apposition et du choix d'un pictogramme. La possibilité d'établir un arbre décisionnel basé sur ces critères objectifs est suggérée. Ces échanges démontrent que la précision des critères établis constituera un facteur important dans la réduction des délais de mise en œuvre du dispositif. Une demande d'harmonisation voire de centralisation de l'information disponible est également évoquée.

Sortie de la séance de Monsieur Thomas Borel, Madame Claire-Lise Pastré, Madame Odile Chadefaux et Monsieur Luc Besançon

À la suite des auditions publiques, les membres du CST poursuivent leurs échanges en réunion plénière et à huis clos. Cette séance ne comporte pas de réunions en formations restreintes.

4. Restitution des travaux des formations restreintes et réflexions autour du futur dispositif

Ce point de l'ordre du jour restitue les éléments majeurs issus des travaux menés par les formations restreintes « Critères de risque entraînant l'apposition d'un pictogramme » et « Compréhension du pictogramme » lors de la séance précédente. L'objectif est d'adopter les points recueillant un consensus par l'ensemble des membres du CSP, et d'identifier ceux pour lesquels une réflexion complémentaire doit être menée.

♦ Points adoptés

Il est convenu de prendre en compte plusieurs types de risques dans le dispositif de pictogrammes « Femmes enceintes ». En complément des risques tératogènes et foetotoxiques, déjà considérés dans le dispositif initial, la proposition d'ajout des risques de troubles du neuro-développement et d'avortements spontanés ou de fausses couches est adoptée par l'ensemble des membres. En revanche, la considération du risque néonatal doit être rediscutée en formation restreinte « Critères », en particulier pour les médicaments disponibles sans ordonnance et entrant dans le cadre de l'automédication (exemple de la doxylamine).

Il est également entendu qu'une gradation en fonction du niveau de risque (sur la base initiale des *Guidelines européennes*) sera intégrée pour chaque type de risque retenu : niveau de risque « avéré », « probable », « incertain », « non suggéré ». Chacun de ces niveaux de risque sera défini, pour chaque type de risque, par la formation restreinte « Critères ».

À ce stade, les définitions à établir sont les suivantes :

- **Risque avéré** (tératogène, foetotoxique, neuro-développemental, d'avortement spontané ou de fausse couche).
- **Risque probable** (tératogène, foetotoxique, neuro-développemental, d'avortement spontané ou de fausse couche).
- **Risque incertain** (tératogène, foetotoxique, neuro-développemental, d'avortement spontané ou de fausse couche).
- **Risque non suggéré** (tératogène, foetotoxique, neuro-développemental, d'avortement spontané ou de fausse couche).

Il est convenu que le dispositif, à la fois au niveau de l'image et du texte, doit être simplifié au maximum afin d'assurer sa compréhension. En ce sens, il est entendu que la sollicitation d'un expert en communication sur le risque et l'aide à la décision en santé permettra d'apporter des éléments de réflexion importants à la formation restreinte « Compréhension ».

♦ Points devant faire l'objet de discussions complémentaires

L'utilisation des RCP comme sources d'informations clés, à compléter par d'autres sources d'informations, est proposée à l'adoption. Le RCP/la notice représente la base réglementaire pour la sécurité d'emploi de tout médicament. L'adoption de cette proposition est rejetée. Les principales réticences des membres concernent le contenu et la mise à jour des données des RCP. Les dysharmonies entre les RCP d'une même substance active et le décalage avec la littérature scientifique sont également évoqués. Dans ce contexte, l'idée d'un pictogramme comme reflet de l'état de l'art et des connaissances est envisagée. Il est cependant rappelé la nécessité de prendre en considération les contraintes réglementaires et de disposer de sources opposables. Les contraintes matérielles et l'enjeu de faisabilité sont également mis en avant, notamment en ce qui concerne les délais d'application face à la mise en place d'un pictogramme susceptible d'être modifié de manière régulière.

Il semble essentiel de réussir à concilier le fait que les critères retenus puissent reposer sur des sources reflétant au mieux les données de sécurité disponibles, tout en étant facilement et rapidement applicables. Le risque majeur d'occulter l'aspect de faisabilité dans les réflexions serait d'aboutir à un dispositif susceptible de manquer d'efficacité, et donc de ne pas répondre à son objectif.

Il est envisagé de trouver un équilibre entre les RCP et les données de l'état de l'art. Il est également proposé d'apposer un pictogramme sur les médicaments formellement contre-indiqués pendant la grossesse et pour lesquels la balance bénéfice/risque ne peut être positive (exemples : AINS, IEC), et une mention de vigilance sur les autres médicaments invitant à consulter un professionnel de santé.

Les sources d'informations à utiliser devront faire l'objet de réflexions et de discussions complémentaires en formation restreinte « Critères ». Les possibilités et les limites pratiques et réglementaires du dispositif devront également être prises en compte.

♦ Autres points abordés

Les membres s'accordent sur la cible du dispositif, qui doit être la patiente et non le professionnel de santé. Il faudrait cependant que les informations en lien avec le pictogramme soient également accessibles à tous sous un format numérique. L'utilisation des logiciels d'aide à la prescription comme l'un des supports numériques pour les prescripteurs paraît pertinente.

Les membres sont questionnés quant à la nature et la visée du dispositif : informer, alerter, ou les deux. Il paraît compliqué de dissocier l'information de l'alerte. Cependant, la notion de temporalité d'une alerte doit être considérée. Le pictogramme serait donc essentiellement un dispositif d'information. En revanche, en cas de situation exceptionnelle d'identification d'un nouveau danger, il sera nécessaire de disposer d'une certaine réactivité pour communiquer sur l'alerte et agir sur le pictogramme.

D'une manière générale, il est souligné que les auditions du jour vont dans le sens de la nécessité d'établir des critères précis. La suggestion d'élaborer un arbre décisionnel apparaît comme une proposition intéressante.

Il ressort de cette séance qu'une attention toute particulière doit être apportée aux moyens de communication et de prévention, ainsi qu'aux messages transmis par le dispositif. Il sera également nécessaire de définir précisément les niveaux de risques sur lesquels le pictogramme doit informer, en tenant compte de l'exigence de simplicité inhérente à sa compréhension par tous. L'ajout d'une mention systématique renvoyant vers un professionnel de santé semble également être une mesure incontournable.

Les séances complémentaires des formations restreintes seront organisées prochainement.

Fin de séance

ANSM CST – AUDITION PUBLIQUE

Mercredi 19 avril 2023 – Dr Claire SIRET
Présidente de la Section Santé Publique du CNOM

**LE DISPOSITIF ACTUEL DU PICTOGRAMME « FEMME
ENCEINTE » ET PISTES D'AMÉLIORATION**





OBLIGATIONS DÉONTOLOGIQUES DU MÉDECIN PRESCRIPTEUR

- **Article R.4127-8 CSP**
 - Dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance.
 - Il doit limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins
- **Article R.4127-34 CSP**
 - Le médecin doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté indispensable, veiller à leur compréhension par le patient et son entourage et s'efforcer d'en obtenir la bonne exécution
- **Article R.4127-40 CSP**
 - Le médecin doit s'interdire, dans les investigations et interventions qu'il pratique, comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au patient un risque injustifié

Dans tous les cas, le CNOM invite les médecins à indiquer clairement dans le dossier médical de la patiente les prescriptions qu'il a faites ainsi que les informations qu'il lui a données.





NÉCESSITÉ D'INFORMATION

- Inciter le médecin à indiquer à sa patiente de le consulter avant tout projet de grossesse pour faire le point sur les traitements en cours.
- En cas de grossesse, le médecin doit rappeler à sa patiente :
 - De ne pas s'automédicamenter
 - Et de ne pas arrêter son traitement sans avis médical



LES PICTOGRAMMES SUR LES BOITES DE MÉDICAMENTS : UNE MEILLEURE LISIBILITÉ DE L'INFORMATION RELATIVE AUX RISQUES

- Octobre 2017: l'obligation d'apposer un pictogramme sur les boites de médicaments constitue une réelle information utile à l'attention des patientes :
 - Pour les risques tératogènes
 - Pour les risques fœtotoxiques
- Cette obligation va générer l'apposition de ces pictogrammes sur un nombre important de médicaments (le CNP de Gynécologie-Obstétrique évalue à peu près 60 à 70% des spécialités concernées).
- Dès lors, la présence de ces pictogrammes ne risque-t-elle pas de banaliser l'information relative aux risques ?

LES PICTOGRAMMES SUR LES BOITES DE MÉDICAMENTS : QUELQUES ÉCUEILS À RELEVER

- La décision d'apposer ou non un pictogramme incombe aux laboratoires :
 - Cette décision est prise quelque soit le niveau de risque (potentiel ou avéré)
 - Mais aussi en vertu du principe de précaution en l'absence de données
- Dans ces conditions, l'information « Danger » ou « Interdit » des pictogrammes risque de ne pas être parfois en relation avec la réalité du risque :
 - Certains médicaments seront néanmoins prescrits malgré la présence du pictogramme
 - Le pictogramme peut donner une information incomplète : il mentionne l'interdiction de l'utilisation pendant toute la grossesse ce qui peut inquiéter à tort certaines patientes, d'autant que certains médicaments ont une contre-indication qu'à partir d'un certain nombre de semaines ou de mois de grossesse.

LES PICTOGRAMMES SUR LES BOITES DE MÉDICAMENTS : LES INTERROGATIONS



- Difficulté d'interprétation des termes « grossesse = danger » et « grossesse = interdit » :
- Cela signifie-t-il :
 - Dois-je arrêter le traitement ?
 - Puis-je le continuer, sous quelles conditions ?
- Quid des médicaments sans pictogramme qui peuvent apparaître faussement rassurants ?
- D'où le risque que le médecin ne prescrive plus les médicaments comportant un pictogramme « femme enceinte » dans la crainte d'un événement imprévisible engageant sa responsabilité.



L'INFORMATION DU MÉDECIN ET DE LA PATIENTE

- Indication sur les logiciels d'aide à la prescription des risques médicamenteux liés à l'état de grossesse de la patiente.
- Apposition d'un unique pictogramme pour les médicaments formellement interdits au cours de la grossesse.
- Campagne d'information du grand public sur les risques de la prise médicamenteuse sans avis médical pendant la grossesse.
- Rappel au cours des consultations gynécologiques des risques liés à la prise de médicaments si il y a un projet de grossesse.





**Comité Scientifique
Temporaire**

**Réévaluation du
pictogramme figurant sur le
conditionnement extérieur
des médicaments
tératogènes et foetotoxiques**

19 avril 2023

France Assos Santé

- Union nationale des associations agréées d'usagers du système de santé (UNAASS) dite « France Assos Santé »
- Créée en mars 2017
- Organisation de référence pour défendre les intérêts des patients et des usagers du système de santé, sa mission est inscrite dans le Code de la santé publique (**loi du 26 janvier 2016**).

Statuts (arrêté du 8 mars 2021)

Ressources de l'association constituées par :

- Une dotation de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés au titre du fonds national pour la démocratie sanitaire
- Des cotisations de ses membres ;
- Des subventions publiques de l'Union européenne, l'Etat, les collectivités territoriales ou les établissements publics ;
- Des dons et legs ;
- Des financements conventionnels privés, à l'exception des financements versés par les entreprises fabriquant ou distribuant l'un des produits mentionnés au II de l'article L. 5311-1 du CSP

► **Impossibilité de financements des industriels des produits de santé (laboratoires)**

France Assos Santé

Conseil d'administration structuré autour de 7 collèges

1. Défense des intérêts des personnes malades
2. Défense des intérêts des personnes âgées et retraitées
3. Défense des intérêt des personnes en situation de handicap
4. Défense des intérêts des familles
5. Défense des intérêts des consommateurs
6. Défense des intérêts des personnes en situation de précarité
7. Défense et promotion de la qualité et de la sécurité de la prise en charge et
santé environnementale
8. Collège des territoires

► **Habitude de créer de nécessaires consensus**

Réévaluation du pictogramme figurant sur le conditionnement extérieur des médicaments

Quelques actions de France Assos Santé en lien avec notre sujet

1. Directive 85/374/CEE en matière de responsabilité du fait des produits défectueux

Membre du groupe d'expert

France Assos Santé et les associations qu'elle représente ont toujours défendu l'idée que les médicaments n'étaient pas des produits comme les autres.

► Nous demandons que les produits de santé soient sortis du champs d'application de la directive car elle fixe des conditions d'accès à l'indemnisation quasiment inatteignables pour les victimes de médicaments.

2. ONIAM

Membre du conseil d'administration

Membre du conseil d'orientation

3. Commissions de conciliation et d'indemnisations (CCI)

Formation des représentants des usagers

Propositions de représentants des usagers

Réévaluation du pictogramme figurant sur le conditionnement extérieur des médicaments

Les travaux en cours

- Notre analyse : il n'est pas question de supprimer les pictogrammes
- Nous comprenons qu'une suppression des pictogrammes amènerait à réagir
 - ▶ Nous ne nous inscrivons pas dans un cadre de travail de suppression des pictogrammes mais dans une concertation collective

Plus généralement :

- Nous considérons important et nécessaire d'évaluer un dispositif
 - ▶ Notre union souhaiterait plus d'évaluation de ce type

Réévaluation du pictogramme figurant sur le conditionnement extérieur des médicaments

Réflexions à portée générale (tous médicaments)

- Les difficultés générales relatives à l'information, la formation et le respect des recommandations de prescription
- Les femmes, oubliées de la recherche clinique
 - ▶ L'enjeu éthique de protection du fœtus n'explique pas à lui seul cette sous-représentation
- Les responsabilités des laboratoires en termes de connaissance des effets des médicaments (étude de phase 4, c'est-à-dire en vie réelle)
 - ▶ Ne pas occulter d'autres nécessaire leviers, en complément des pictogrammes d'information

Positions générales de France Assos Santé concernant les pictogrammes concernés (à date)

1. L'apposition des pictogrammes ne doit pas relever de la seule décision des laboratoires
 2. Le dispositif doit évoluer si les travaux confirment les arrêts de traitements des personnes
- Les premières études et remontées auprès des associations montrent des incompréhensions et des risques d'arrêts de traitements qu'il ne faut pas minimiser dans certains cas (pour la femme, pour le fœtus)

Réévaluation du pictogramme figurant sur le conditionnement extérieur des médicaments

Réflexions à portée générale (tous médicaments)

- Les difficultés générales relatives à l'information, la formation et le des recommandations des prescripteurs
- Les femmes, oubliées de la recherche clinique
 - ▶ L'enjeu éthique de protection du fœtus n'explique pas à lui seul cette sous-représentation
- Les responsabilités des laboratoires en termes de connaissance des effets des médicaments (étude de phase 4, c'est-à-dire en vie réelle)
 - ▶ Ne pas occulter d'autres nécessaire leviers, en complément des pictogrammes d'information

Positions générales de France Assos Santé concernant les pictogrammes concernés (à date)

1. L'apposition des pictogrammes ne doit pas relevé de la seule décision des laboratoires
 2. Le dispositif doit évoluer si les travaux confirment les arrêts de traitements des personnes
- Les premières études et remontées auprès des associations montrent des incompréhensions et des risques d'arrêts de traitements qu'il ne faut pas minimiser dans certains cas (pour la femme, pour le fœtus)

Réévaluation du pictogramme figurant sur le conditionnement extérieur des médicaments

Etude du CHU d'Amiens, publiée en 2019 : « Évaluation et impact des pictogrammes « grossesse » apposés sur les conditionnements extérieurs des médicaments : enquête auprès de 281 femmes »

« le pictogramme grossesse est une initiative bien accueillie par les femmes interrogées qui estiment à plus de 70 % qu'il sécurise la prise médicamenteuse »

« nous démontrons une faible compréhension du message véhiculé par ces pictogrammes (plus de 50 % pensent qu'ils concernent l'allaitement et plus de 10 % la fertilité)

« des comportements inappropriés face à ceux-ci (plus de 80 % des femmes enceintes ont arrêté ou diminué leurs médicaments d'emblée, sans avis médical)

« besoin de renseignements des femmes concernées par ces pictogrammes et le peu d'informations données par les professionnels de santé à ce sujet.

« Afin de ne pas majorer inutilement les craintes pour l'enfant à naître d'une prise médicamenteuse, il est urgent de faire évoluer le décret pour que son objectif initialement intéressant soit mieux rempli en limitant l'apposition actuellement trop large, incohérente et parfois injustifiée de ces pictogrammes. En outre, l'information du public semble être une question essentielle pour accompagner l'arrivée de ces nouveaux pictogrammes »

Réévaluation du pictogramme figurant sur le conditionnement extérieur des médicaments

Également nos vigilances (1) :

Zéro alcool pendant la grossesse



≠



- ▶ Arrêter de boire de l'alcool n'amène aucun risque, bien au contraire
- ▶ Un potentiel arrêt de prise de médicament-dû à une mauvaise interprétation du pictogramme peut-dans certains cas –comporter des risques (pour la femme, pour l'enfant à naître)

ANNEXE 2 – DIAPORAMA DE FRANCE ASSOS SANTÉ (AUDITION PUBLIQUE)



Danger pour le futur enfant?
Il manque 📱 ou 📞 ➡ médecin
Alternative thérapeutique incompréhensible
par tous remplacer par traitement à modifier



Risques pour le futur enfant
📱 ou 📞 ➡ Médecin

Réévaluation du pictogramme figurant sur le conditionnement extérieur des médicaments

Également nos vigilances (2)

- La distinction entre les deux pictogrammes « danger » et « interdit » semble difficile la couleur du cadre pourrait pour danger passer en orange écritures en rouge par exemple.
- Comprendre le message des pictogrammes : danger pour la femme et/ ou l'enfant à naître ?
- Un risque d'amalgame entre les produits qu'il faut exclure des prescriptions de femmes enceintes et les produits qu'il ne faudrait pas utiliser en première intention chez la femme enceinte

Ces premiers éléments ne remettent pas en cause la pertinence d'un ou de plusieurs pictogrammes

Ces premiers éléments ne remettent pas en cause l'information loyale des personnes en accord avec la loi relative au droit des personnes malades

Ces éléments viennent étayer les alertes auprès des associations et nos craintes

Nous avons de bonnes raisons d'être inquiet.e.s !!!!!

ANNEXE 3 – DIAPORAMA DES REPRÉSENTANTS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE (AUDITION PUBLIQUE)



■
**Réévaluation du pictogramme figurant sur
le conditionnement extérieur des
médicaments tératogènes ou
foetotoxiques**

Audition CST - 19 avril 2023

— Agenda

- Enquête Leem / IPSOS sur la perception du risque et des messages du pictogramme
- Retour d'expérience des entreprises sur la mise en place du dispositif
- Propositions d'optimisation

ANNEXE 3 – DIAPORAMA DES REPRÉSENTANTS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE (AUDITION PUBLIQUE)



—
**1 | ENQUETE LEEM /
IPSOS**

leem

Objectifs de l'étude



Après un an d'existence du pictogramme femme enceinte, le but de l'enquête est **d'objectiver la compréhension par les patientes des informations relatives au médicament et à la grossesse** (niveau d'information sur ce sujet et focus sur les pictogrammes)

ENQUETE RÉALISÉE PAR IPSOS EN
2018

En 3 temps

1

Quelle est la perception des risques liés à la prise de médicaments pendant une grossesse pour l'enfant à naître chez les profils de femmes étudiés ?

2

Quel est l'impact de la présence ou non des pictogrammes sur les comportements?
Pictogrammes : Notoriété , compréhension, clarté, utilité perçue, pertinence des informations communiquées (logo, phrase, et pictogramme dans sa globalité)

3

Quelles sont les pistes d'optimisation des pictogrammes et des messages communiqués en termes de clarté, de compréhension et donc d'impact sur les comportements?

Enquête quantitative



ANNEXE 3 – DIAPORAMA DES REPRÉSENTANTS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE (AUDITION PUBLIQUE)

Entretiens qualitatifs

Profil des répondantes	Maladie chronique	Autres enfants	Anciennes grossesses	Mode d'interrogation Date
 Enceinte de 4 mois 1/2 Enceinte de 7 mois 1/2	Souffre d'un Lupus, Traitement : Plaquenile	Oui 1 de 4 ans Oui de 2 et 14 ans	Pas de prise de médicament	TDI 1h 15/01 FAF 1h 11/01
 A pris des médicaments pendant une précédente grossesse A pris des médicaments pendant une précédente grossesse		Oui 1 de 5 ans Oui de 5 et 7 ans	Lamictal Singulaire, Cetirizine, et injection de Xolair	FAF 1h 11/01 FAF 1h 11/01
 A un projet d'enfant dans l'année A un projet d'enfant dans l'année	Traitements : Neurontin, Seroplex, Lamictal	Aucun enfant Aucun enfant		FAF 1h 11/01 FAF 1h 11/01

ANNEXE 3 – DIAPORAMA DES REPRÉSENTANTS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE (AUDITION PUBLIQUE)

Un niveau d'information perfectible sur médicament & grossesse et sur la perception du risque associé

	Femmes 	Femmes enceintes 	Femmes pathologie chronique sous traitement 
Niveau de confiance général sur la prise de médicament : la grossesse n'est pas un facteur de méfiance	Confiance à 74	Confiance à 72	Confiance à 83
Niveau d'information sur la prise de médicaments pendant la grossesse	Bien informées 54	Bien informées 75	Bien informées 63
Possibilité d'un risque pour l'enfant à naître associé à la prise d'un médicament pendant la grossesse	Certitude d'un risque potentiel 51	Certitude d'un risque potentiel 53	Certitude d'un risque potentiel 62
Sources d'informations			
Professionnels de santé	93	78	91
Notices et boîtes	46	32	42
Internet	28	34	33
Autorités publiques	20	23	23

Résultats en %

7

leem

ANNEXE 3 – DIAPORAMA DES REPRÉSENTANTS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE (AUDITION PUBLIQUE)

Un niveau d'information perfectible sur médicament & grossesse et sur la perception du risque associé

	Femmes 	Femmes enceintes 	Femmes avec pathologie chronique sous traitement 
Notoriété (niveau connaissance spontané)	Connu à 78	Connu à 82	Connu à 87
Niveau de confrontation (après visualisation pictogramme)	Déjà vu à 62	Déjà vu à 71	Déjà vu à 72
Niveau de confiance sur les pictogrammes	Confiance à 87	Confiance à 88	Confiance à 87
Faible niveau de déclaration spontanée que le pictogramme concerne un risque pour l'enfant à naître			

Résultats en %

ANNEXE 3 – DIAPORAMA DES REPRÉSENTANTS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE (AUDITION PUBLIQUE)

Niveau de compréhension des pictogrammes danger et interdit différents en fonction de la population

Présence d'un pictogramme				
Il ne faut pas prendre ce médicament / Il ne faut pas en consommer		33	30	36
		86	74	82
dont Ce médicament est interdit		21	19	22
		72	64	73
Attention ! / Il faut prendre ce médicament avec précaution, être vigilant		65	53	57
		11	12	10

EN %

Pictogramme danger : associé à la précaution et à la vigilance

Pictogramme interdit : 8/10 il ne faut pas consommer ce médicament



Picto danger



Picto interdit

Absence de pictogramme			
Ce médicament est autorisé / On peut l'utiliser	57	46	64
dont Ce médicament ne présente pas de danger / Il n'y a aucun risque à le prendre	25	14	27

EN %

leem

ANNEXE 3 – DIAPORAMA DES REPRÉSENTANTS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE (AUDITION PUBLIQUE)

Niveau de compréhension des pictogrammes danger et interdit différents en fonction de la population

				
		Picto danger		
		Picto interdit		
Je ne peux pas prendre ce médicament		32	34	28
		79	76	71
Je ne peux pas prendre ce médicament sans avis médical		48	38	50
		11	7	16
Je peux prendre ce médicament mais il y a un risque		13	19	14
		4	7	5
Je peux prendre ce médicament		4	6	5
		4	7	6

La seule lecture du texte associé au pictogramme danger majore les incompréhensions

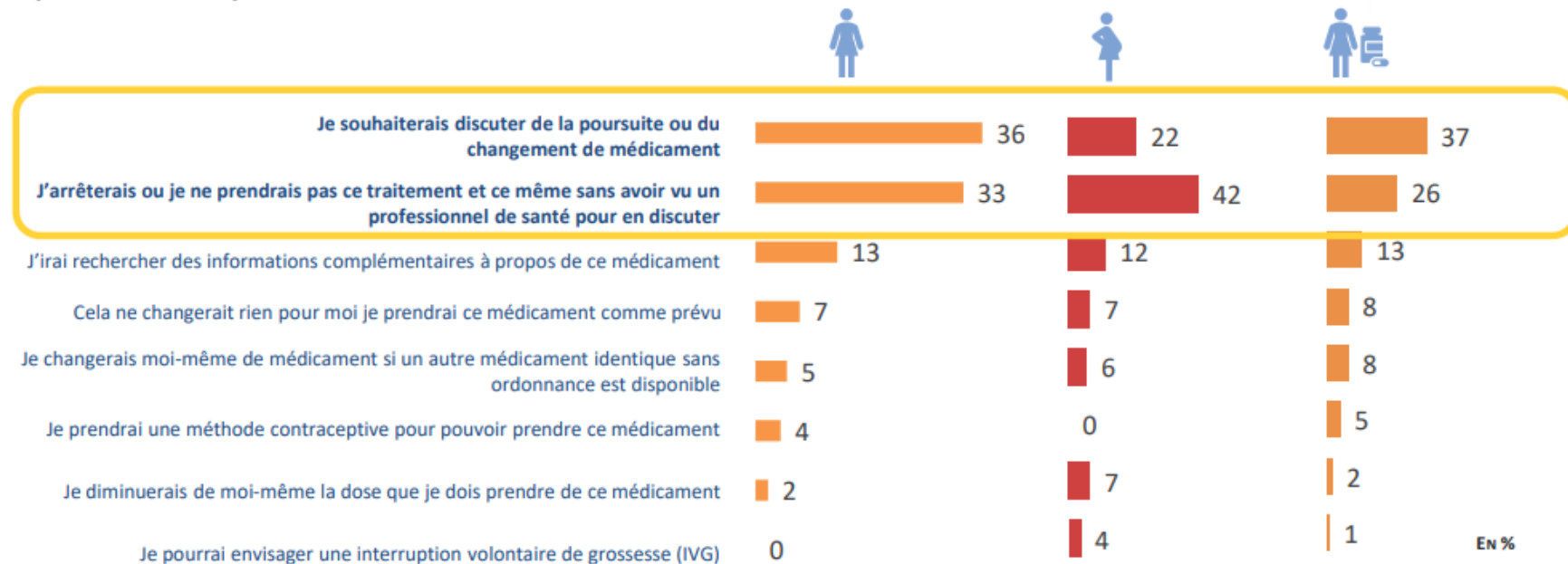
En %

leem

ANNEXE 3 – DIAPORAMA DES REPRÉSENTANTS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE (AUDITION PUBLIQUE)

Comportement induit par pictogramme danger

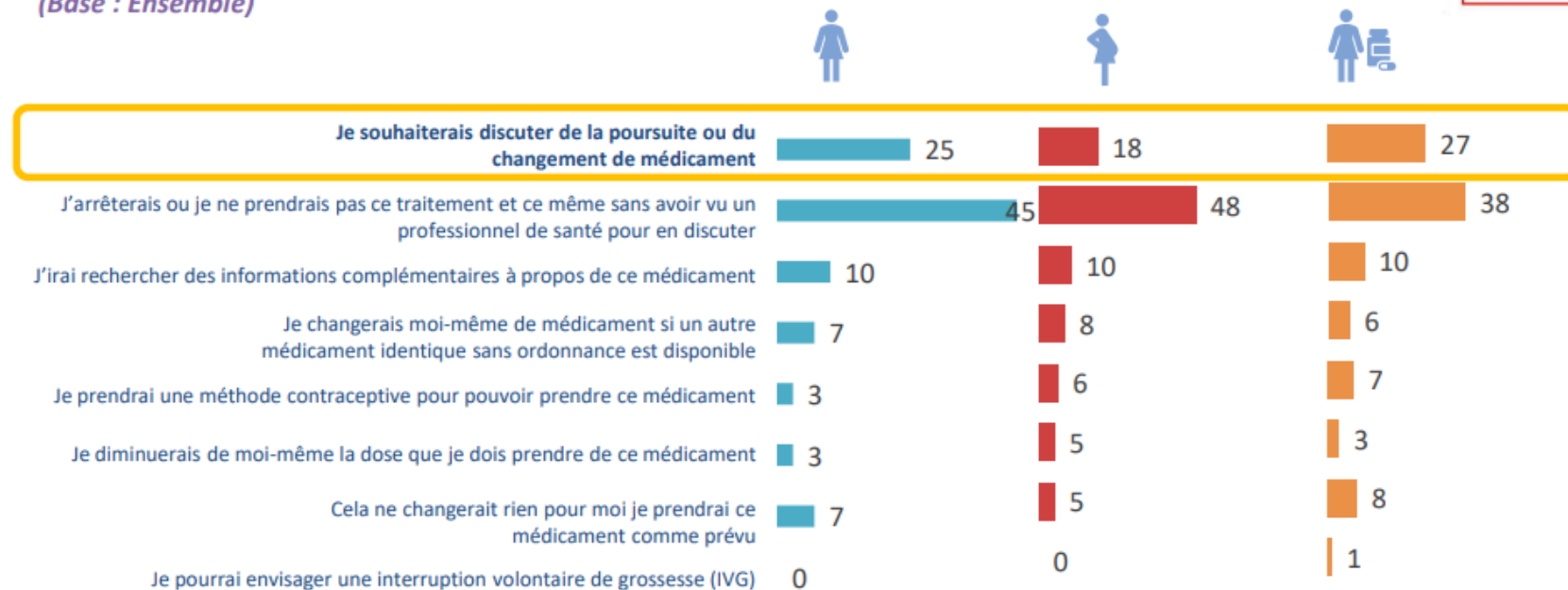
*Si vous voyez ce pictogramme sur une boîte de médicament, quelles seraient vos premières réactions ?
(Base : Ensemble)*



ANNEXE 3 – DIAPORAMA DES REPRÉSENTANTS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE (AUDITION PUBLIQUE)

Comportement induit par pictogramme interdit

Si vous voyez ce pictogramme sur une boîte de médicament, quelles seraient vos premières réactions ?
(Base : Ensemble)



En %

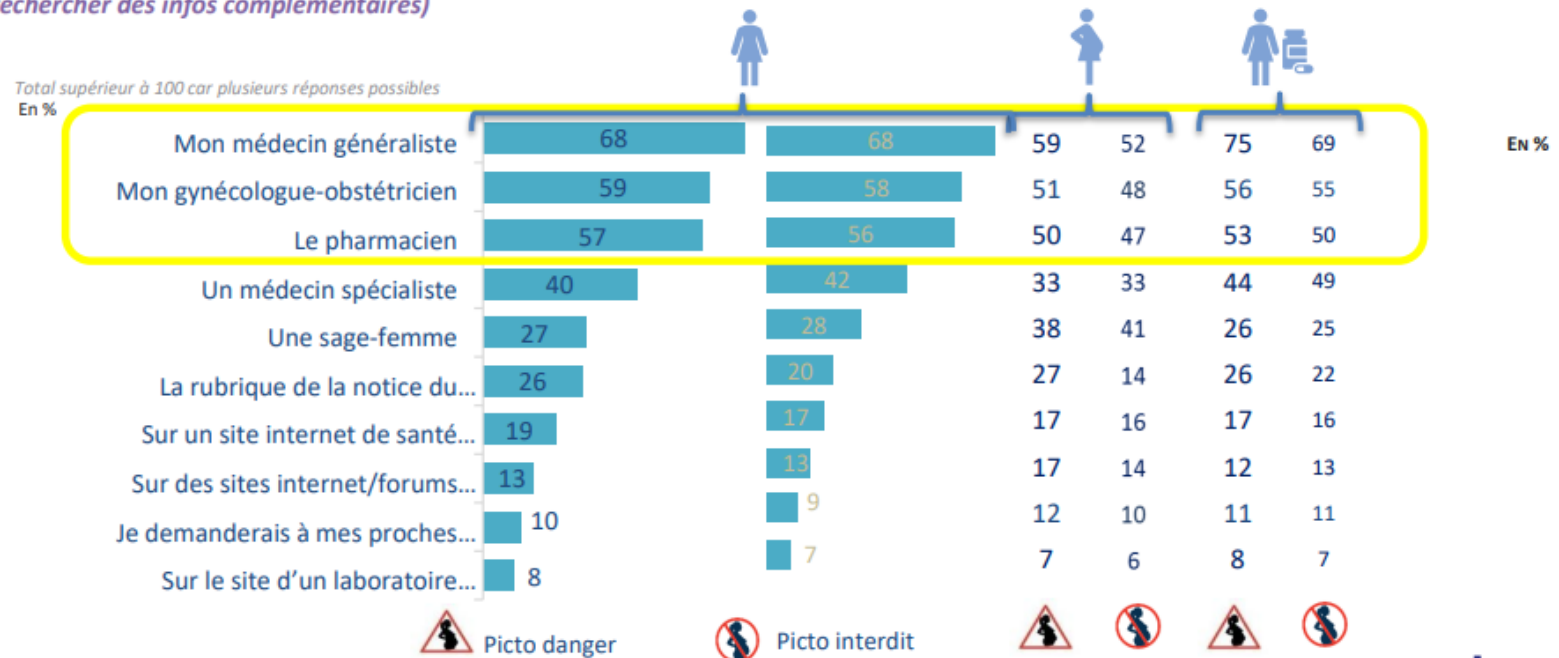
leem

ANNEXE 3 – DIAPORAMA DES REPRÉSENTANTS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE (AUDITION PUBLIQUE)

Les sources d'informations complémentaires

Dans le détail, le médecin généraliste serait la référence principale vers qui se tourneraient les femmes qui iraient rechercher des informations complémentaires mais aussi les femmes enceintes et les femmes ayant une pathologie chronique

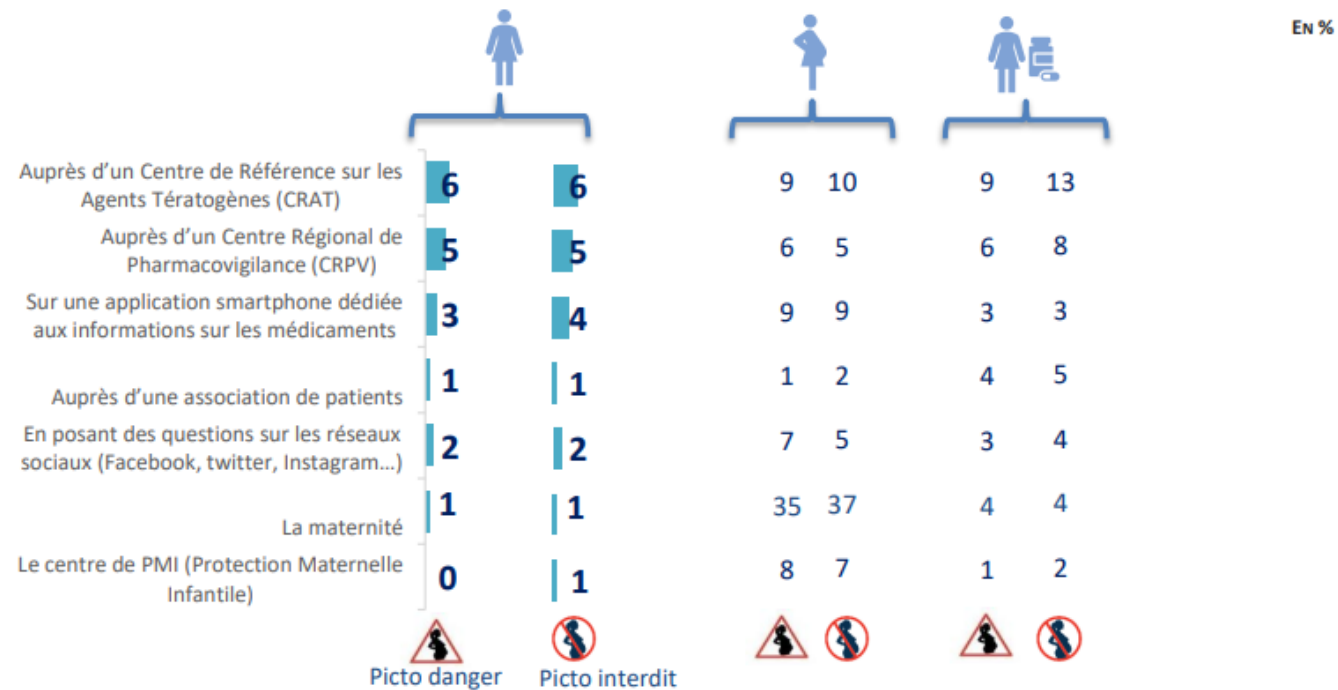
*Auprès de quelles sources d'information parmi les suivantes, iriez-vous rechercher des informations complémentaires ?
(Base : Iraient rechercher des infos complémentaires)*



leem

ANNEXE 3 – DIAPORAMA DES REPRÉSENTANTS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE (AUDITION PUBLIQUE)

Les sources d'informations complémentaires



Des niveaux de compréhension des pictogrammes danger et interdit différents et des conduites en conséquence pas toujours adaptées

- Un meilleur niveau de compréhension du pictogramme interdit que celui danger (phrase associée au pictogramme danger encore plus floue)
- Un niveau de compréhension des femmes enceintes inférieur aux autres populations pour les 2 pictogrammes.
- Les pictogrammes n'entraînent pas un réflexe assez systématique de consultation d'un professionnel de santé et de lecture de la notice.



—

2 | RETOUR D'EXPERIENCE DES ENTREPRISES

Nères **GE^mME** **leem**

Retour d'expérience industriel du dispositif

- **Difficultés opérationnelles de mise en œuvre sur la plan industriel**
 - Transmission d'une **charte graphique** de façon **très tardive** pour le pictogramme avec délai de mise en œuvre industriel extrêmement contraint
- **Manque d'accompagnement/information sur la mise en place du dispositif (malgré affichettes réalisées)**
 - Retour d'expériences terrain des entreprises : des médecins prenant en charge des patientes indiquaient ne pas avoir été informés de la mise en œuvre de ce pictogramme
- **Absence de liste établie par l'ANSM définissant pour chaque SA le niveau et la phrase associée**
 - **Dysharmonie possible du niveau de pictogramme pour une même substance active** (cf exemples power point) / Evolution des phrases types associées
 - **Appréciation par chaque entreprise** avec pour certains cas des difficultés voire discordances RCP/ recommandations du CRAT / sociétés savantes

Un choix de pictogramme sous la responsabilité des laboratoires

- La modification de l'étiquetage des médicaments avec pictogramme relève de la seule responsabilité des laboratoires qui doivent, pour leur portefeuille, identifier les DCI concernés (pas de liste publiée par l'ANSM)
- Conséquence:
 - Des critères de choix très hétérogènes entre laboratoires conduisant à des mises en œuvres variables des pictogrammes grossesse au sein d'une même DCI

Pictogrammes grossesse par DCI selon les laboratoires

DCI	Nombre de laboratoire n'ayant pas mis de pictogramme	Nombre de laboratoire ayant mis un pictogramme « Danger » / « Interdit »
Aciclovir	7	3
Amoxicilline	8	0
Amoxicilline + ac. clavulanique	6	3
Atovaquone/Proguanil	4	1
Béclométhasone	1	6
Bétaméthasone	2	4
Fluticasone	1	1
Ropirinole	0	6 + 1 « interdit »
Salbutamol	2	2 + 2 « interdit »
Valaciclovir	7	3

Exemples de difficultés d'harmonisation (1/2)

Traitement de l'asthme (bêta-2-mimétique CA et LA, corticoïdes inhalés)

Résumé des Caractéristiques du Produit similaires pour les deux produits:

- Faibles données cliniques chez la femme enceinte qui ne rapportent pas de toxicité malformative ou tératogène
- Malformations chez l'animal (fentes palatines et malformations osseuses) au cours des études de reproduction avec les glucocorticoïdes
 - Résultats expérimentaux observés chez l'animal ne semblent pas pertinents chez l'homme (Produit A)
 - Ne semblent pas prédictifs d'un effet malformatif chez l'homme aux doses recommandées (Produit B)



Produit A

Lecture littérale du texte :

Apposition d'un pictogramme « Danger »

Risque :

Perte de chances pour les patientes qui pourraient préférer s'abstenir de tout traitement



Produit B

Analyse médicale du risque tenant compte des avis du CRAT et de la littérature scientifique:

Pas de pictogramme

Risque : Survenue d'un événement indésirable chez le fœtus dont la mère a été traitée par ce médicament

Exemples de difficultés d'harmonisation (2/2)

- **Zidovudine**

- Indiqué chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-foetale du VIH et dans la prophylaxie primaire de l'infection par le VIH chez le nouveau-né
- Pictogramme "Danger" nécessaire en raison de la toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
- Risque de non-observance chez les patientes enceintes => augmentation du risque de transmission materno-foetale du VIH en cas d'apposition du message associé, selon les modalités de l'arrêté:
- « Ne pas utiliser chez la femme enceinte sauf en l'absence d'alternative thérapeutique »
- Proposition du laboratoire de modifier le message associé : " Indiqué pendant la grossesse avec surveillance médicale " mais refus de l'ANSM : Message non prévu dans l'arrêté + Responsabilité du praticien d'informer les patients des bénéfices et des risques liés au traitement

- **Métronidazole**

- Générique enregistré en procédure décentralisée, est contre indiqué pendant le premier trimestre de la grossesse et a donc un pictogramme grossesse INTERDIT
- Princeps enregistré en procédure nationale peut être prescrit pendant la grossesse et n'a pas de pictogramme



3 | PROPOSITIONS D'OPTIMISATION

Critères importants à prendre en considération en cas de révision (1/2)

- **Sur le pictogramme lui-même**
 - **Mettre en place des test utilisateurs** avec une méthodologie robuste pour s'assurer de la bonne compréhension d'un potentiel nouveau dispositif avant sa mise en œuvre + différenciation faite entre les deux pictogrammes (« interdit » et « danger »)
 - **Définir des critères d'évaluation du nouveau dispositif** le cas échéant
 - **Prendre en compte les réalités industrielles opérationnelles**, notamment la taille du pictogramme et les phrases qui lui seront associées + l'espace vide autour de ces informations
 - **Prendre en considération l'évolution de l'environnement réglementaire de façon plus large** (ex: pictogramme femme enceinte à pour les produits contenant des perturbateurs endocriniens)
- **Sur le dispositif d'information du grand public et des professionnels de santé**
 - **Mettre à disposition l'ensemble des informations sur ce nouveau dispositif dans la BDPM** pour favoriser l'homogénéité des pictogrammes
 - Les laboratoires génériques pourraient alors s'aligner sur le princeps
 - Ce partage d'information permettrait un accès facilité de l'information aux professionnels de santé.
 - **Une information aux professionnels de santé** sur les éventuels changements

Critères importants à prendre en considération en cas de révision (2/2)

- **Sur le processus:**
 - **Disposer de critères objectifs et définition d'une liste de substance active fœtotoxiques et tératogènes par l'ANSM** afin d'avoir une homogénéité de l'information entre les différents laboratoires
 - **Dans les logiciels d'aide à la prescription, alerter le médecin** qu'il existe pour un médicament donné un pictogramme grossesse afin d'identifier des alternatives thérapeutiques éventuelles
 - **Disposer d'un délai de mise en œuvre permettant une bonne anticipation sur le plan industriel**, et surtout une absence de retrait de lot.
 - Délai estimé pour une mise en œuvre : 2 ans
 - Ce délai pouvant être raccourci si :
 - Une liste est définie par ANSM
 - Une priorisation est faite en fonction du type de changement par rapport à l'ancien pictogramme