

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 22 juin 2023 de 09h30 à 13h00

Ordre du jour

Programme de séance

	Sujets abordés	Action
1.	Introduction et gestion de déclaration publique d'intérêt	Pour information
2.	Retour sur les travaux en cours – Formation restreinte « Critères de risque entraînant l'apposition d'un pictogramme »	Pour information
3.	Présentation des retours d'expériences étrangères : ♦ États-Unis ♦ Pays-Bas ♦ Belgique	Pour discussion
4.	Conclusions de l'état des lieux	Pour discussion
5.	Points de réflexion – Formation restreinte « Compréhension du pictogramme »	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
ANGLADE Isabelle	Représentant de la DGS	☒	Sortie 12h00
BALLAY Alain	Membre	☒	☐
BAUDRU Patrick	Membre	☒	☐
BENOIT TRUONG CANH Marianne	Membre	☐	Sortie 11h46
BLANC Nathalie	Membre	☒	☐
BOUQUET Sylvain	Membre	☒	Sortie 12h00
BOURDY-DUBOIS Lucie	Membre	☒	☐
BUISSON Anne	Membre	☒	Sortie 11h32
DORAY Bérénice	Membre	☐	☒
GENON Clotilde	Membre	☒	Sortie 12h00
HOURTIGUET Catherine	Membre	☐	☒
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre	☒	Sortie 12h00
LACROIX Isabelle	Membre	☒	Sortie 12h00
MANDELBROT Laurent	Membre	☒	☐
MARGAT Aurore	Membre	Entrée 11h30	☐
MARIN Benoit	Membre	☒	Sortie 12h00
MASSARDIER Jérôme	Membre	☒	☐
MEYOHAS Marie-Caroline	Membre	☐	☒
WINTERFELD Ursula	Membre	☒	Sortie 12h00
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	☒	☐
DUMORTIER Victor	Stagiaire cellule RGA	☒	☐
VITTAZ Emilie	Evaluateur cellule RGA	☒	☐
VIAL Thierry	Conseiller médical Grossesse (cellule RGA)	☒	☐
ALCARAZ Leslie	Evaluateur cellule RGA	☒	☐
HOLINGUE Brenda	Evaluateur DMM1	☒	☐
DE KERVASDOUE Camille	Evaluateur DMM2	☒	Sortie 12h00
STIRNWEISS Jeanne	Evaluateur DIRCOM	☒	☐

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. Retour sur les travaux en cours – Formation restreinte « Critères de risque entraînant l'apposition d'un pictogramme »

Un retour sur les travaux de la formation restreinte « Critères de risque entraînant l'apposition d'un pictogramme » est faite en séance plénière. Lors de cette formation restreinte, les membres ont été informés que des exigences réglementaires induisaient que les critères de risque de l'apposition d'un pictogramme devraient reposer sur les RCP. En effet, le conditionnement extérieur (dont le pictogramme) doit être le reflet de la notice, qui est elle-même le reflet du RCP. Il pourra également être envisagé d'ajouter un dispositif complémentaire d'information destiné aux patients et professionnels de santé (comme par exemple un QR code).

Les travaux autour de l'élaboration des définitions des niveaux de risque ont été initiés. À ce stade, les niveaux de risque « avéré », « probable ou suspecté » et « non suggéré » ont été discutés et une discussion initiale sur le risque « incertain » a été abordée. Une formation restreinte complémentaire sera organisée début juillet afin de poursuivre ces travaux.

❖ Discussions

Certains membres rappellent qu'ils considèrent que le RCP n'est pas suffisant pour évaluer le niveau de risque. Les principaux inconvénients évoqués sont les délais de mise à jour des RCP ainsi que l'existence de dysharmonies entre RCP d'une même substance active. D'autres membres estiment que, bien que le RCP ne soit pas l'option idéale et qu'il présente certains inconvénients, il a l'avantage d'être pratique (regroupement de l'ensemble des informations de sécurité) et opposable. En cas de signal de sécurité potentiel, d'autres vecteurs d'informations pourront être utilisés pour informer sur le risque, de façon immédiate.

Compte-tenu de cette contrainte réglementaire, les membres acceptent que le RCP soit la source de référence sur laquelle reposeront les critères d'apposition du pictogramme. Cependant, ils souhaitent d'autant plus que le dispositif d'information complémentaire soit développé et discuté au sein du comité. Un membre souligne que les deux principaux objectifs doivent être la bonne information, c'est-à-dire l'orientation des patientes vers un site avec des informations fiables, et la transparence, c'est-à-dire que l'information délivrée soit complète.

Il a également été soulevé la question de savoir qui déterminera et imposera le niveau de risque. En effet, les membres s'accordent sur le fait que le modèle actuel d'une décision laissée à la main des industriels n'est pas satisfaisant et doit évoluer. Des propositions pourront être faites dans le cadre de ce CST afin de permettre à l'agence de se positionner de manière éclairée sur ce sujet.

3. Présentation des retours d'expériences étrangères

Afin d'éclairer les réflexions des membres, l'ANSM a recueilli les éléments de trois expériences étrangères en lien avec les pictogrammes et la grossesse. Ces retours d'expériences sont présentés lors de cette séance plénière.

♦ Retour d'expérience des États-Unis

En 1979, la FDA (*Food and Drug Administration*) a établi un premier système de classification des médicaments par catégories de lettres relatives au risque pendant la grossesse (A, B, C, D, X) qui est essentiellement basé sur le risque malformatif. En 2008, ce système a été jugé « trop simpliste, déroutant, trompeur, portant à confusion et inadéquat » car son évaluation du risque n'était pas adaptée. La FDA a donc pris la décision en 2015 de le supprimer au profit d'un nouveau système d'étiquetage structuré et agrémenté d'informations plus significatives : le système PLLR (« *Pregnancy and Lactation Labeling Rule* »).

Dans ce nouveau système, les catégories de lettres sont remplacées par 3 sections narratives (Grossesse, Allaitement, Hommes et femmes en âge de procréer) divisées en sous-sections spécifiques exhaustives. Au niveau de la section « Grossesse », l'existence d'un registre des grossesses ou encore les études cliniques disponibles sont par exemple renseignées. Ce dispositif s'applique aux médicaments à prescription médicale obligatoire et aux médicaments biologiques. Les médicaments en libre-accès sont quant à eux soumis à d'autres règles d'étiquetage, qui exigent notamment l'apposition d'une mention incitant les femmes enceintes ou allaitantes à consulter l'avis d'un professionnel de santé.

Le système PLLR a pour vocation d'aider les professionnels de santé à mieux conseiller les patientes et à favoriser la prise de décisions éclairées dans le cadre de leurs prescriptions. Suite à sa mise en place, des études de sensibilisation ont été menées auprès de médecins et de pharmaciens. Ces études témoignent d'un faible niveau de connaissance du système par ces professionnels et d'une probable lacune dans l'information faite aux patientes. Actuellement, ce dispositif est considéré comme peu satisfaisant en raison du manque fréquent de données cliniques.

Lorsqu'on l'interroge à ce sujet, la FDA indique ne pas être favorable à l'utilisation d'un pictogramme. Une exception existe cependant pour les médicaments avec un risque tératogène et faisant l'objet dans ce contexte d'une *REMS* (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*), tels que la thalidomide ou encore les rétinoïdes par exemple. Le pictogramme utilisé est une femme enceinte dans un rond rouge barré qui est apposé non seulement sur la boîte mais également sur le blister du médicament.

❖ Discussions

Certains membres trouvent intéressant d'envisager la possibilité d'apposer le pictogramme sur le blister du médicament en complément de la boîte. Un membre souligne également l'importance des registres des grossesses et l'intérêt de mettre en évidence cette information auprès des patientes.

Il est rappelé qu'aux États-Unis, la FDA concentre son action sur la formulation des recommandations et que les décisions concernant les mesures à prendre sont laissées aux laboratoires. Un membre soulève également l'exigence pour les professionnels de santé nord-américains d'être inscrits sur des listes spécifiques afin de pouvoir prescrire ou délivrer un médicament tératogène faisant l'objet d'une *REMS*. Il est évoqué qu'une telle exigence pourrait être associée à une formation spécifique de ces professionnels de santé.

Les membres concluent qu'au regard de l'expérience des États-Unis, il apparaît essentiel d'accompagner et d'informer les patientes mais également les professionnels de santé dans les changements du dispositif.

♦ Retour d'expérience des Pays-Bas

En 2021, le MEB (*Medicines Evaluation Board*), agence en charge de la préparation et de la mise en œuvre des décisions du Conseil et de la pharmacovigilance aux Pays-Bas, a mis à la disposition des titulaires d'AMM 4 types de pictogrammes standardisés relatifs à un avertissement en lien avec la prise d'un médicament : grossesse, allaitement, alcool, conduite de véhicules motorisés. Ces pictogrammes sont destinés aux usagers afin de les informer efficacement, de les orienter vers un professionnel de santé, et contribuer au bon usage des médicaments.

Chacun de ces pictogrammes comporte deux niveaux d'avertissement : « Interdit » (couleur rouge) et « Danger » (couleur jaune), et doit être apposé avec une taille minimale de 0,7 cm. Une phrase-type, également standardisée, est associée à chaque pictogramme en fonction de son niveau d'avertissement. Le choix du pictogramme et de son niveau d'avertissement repose sur les données contenues dans les RCP des médicaments.

L'utilisation de ces pictogrammes est optionnelle aux Pays-Bas et le choix d'apposition est laissé aux titulaires d'AMM après avis d'un Comité Scientifique du MEB. En l'absence d'obligation réglementaire, aucun pictogramme standardisé national n'a été apposé sur une boîte de médicament aux Pays-Bas depuis la publication de la mesure. Seuls les médicaments pour lesquels des recommandations européennes ont été formulées par l'EMA comportent un avertissement visuel (valproate de sodium, médicaments rétinoïdes).

Des études ont cependant été menées sur ces pictogrammes auprès de patients en pharmacie, d'associations de patients et de professionnels de santé. De manière globale, le pictogramme « Grossesse » fait l'objet d'une bonne compréhension. La plupart des participants indique préférer un format « pictogramme + phrase explicative », en particulier dans le cas du pictogramme « Danger ». Il apparaît que le texte permet de mieux contextualiser et d'améliorer la transmission du message.

❖ Discussions

Au regard de cette expérience, les membres retiennent que les titulaires d'AMM ne peuvent être les seuls décisionnaires concernant l'apposition et le choix des pictogrammes.

♦ Retour d'expérience de la Belgique

En 2016, un projet de loi visant à l'apposition d'un avertissement visuel pour les médicaments présentant des effets tératogènes a conduit à la création d'un groupe de travail dédié à ce projet.

À l'issue de leurs travaux, les membres de ce groupe de travail ont conclu que l'apposition d'un tel pictogramme ne devrait être réservée qu'aux produits pour lesquels des effets tératogènes ont été démontrés, et que l'identification de ces médicaments serait faite à partir des données contenues dans les RCP. Ce pictogramme aurait pour vocation d'avertir les patientes sur le potentiel tératogène des médicaments et de les orienter vers un professionnel de santé.

Concernant le format du pictogramme, les membres du groupe de travail avaient estimé que la couleur rouge devrait être privilégiée et que le visuel devrait être accompagné d'un court texte explicatif afin d'éviter les incompréhensions et donc les arrêts brutaux de traitement. D'autre part, ils estimaient que

ce pictogramme devrait être moins alarmant que l'interdiction stricte retrouvée sur les boissons alcoolisées ; dans ce contexte, le pictogramme d'une femme enceinte dans un triangle rouge serait considéré comme plus approprié que dans un cercle rouge barré (trop assimilé à une interdiction stricte).

Les propositions finalisées de ces travaux ont par la suite été présentées à la Commission pour les Médicaments à usage Humain (CMH). La CMH a complété les conclusions du groupe de travail en appuyant l'importance de la mise en œuvre d'une campagne de communication généraliste « Médicaments et grossesse » dans le cadre d'un tel dispositif. Elle a également estimé que le texte devrait être essentiellement axé sur la notion de consultation d'un professionnel de santé. Dans un souci d'exhaustivité, la Commission a indiqué que son vote doit reposer sur la base de critères et non d'une liste de médicaments. Deux propositions de scénarii ont été soumises à la CMH, qui a voté pour la proposition prenant en compte deux critères pour déterminer les médicaments qui devraient comporter un avertissement visuel en lien avec la tératogénicité : d'une part, l'existence d'un Plan de Prévention des Grossesses (PPG) ou de Mesures de Réduction des Risques (MRR) en lien avec un risque tératogène ; d'autre part, l'identification explicite d'un risque tératogène dans le RCP à partir de données humaines. L'avis final rendu par la Commission a été favorable, à condition que le dispositif mis en place soit adapté et que la campagne de communication soit explicite sur la signification du pictogramme et sur le fait que l'absence de celui-ci ne signifie pas une absence de risque.

En 2017, le ministère et l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) belges ont rejeté le projet de loi en dépit de l'avis favorable formulé par la CMH. Les principales raisons évoquées sont le risque de mauvaise interprétation et d'impression erronée de sécurité, le risque d'avoir une proportion trop importante de médicaments concernés et l'absence de recul ou de retour d'expérience étrangère sur la mise en place d'un tel dispositif.

❖ Discussions

Les membres trouvent que les critères d'apposition du pictogramme retenus par la CMH (PPG et MRR) sont des pistes intéressantes. Certains membres trouvent pertinente l'idée de limiter l'utilisation du pictogramme aux médicaments présentant un risque avéré afin de préserver son impact sur la population. Enfin, la mise en place d'une campagne d'information en lien avec le pictogramme et axée sur les risques pendant la grossesse est retenue comme essentielle pour accompagner le dispositif.

À l'issue de la présentation de ces retours d'expériences étrangères, les membres formulent plusieurs conclusions :

- ◆ Il paraît essentiel de trouver le bon équilibre entre simplicité et complexité afin d'assurer l'efficacité du dispositif.
- ◆ Le format « pictogramme + texte » se distingue comme le modèle le plus pertinent ; cependant le texte doit être court et explicite pour limiter la charge cognitive et assurer l'accessibilité à tous du dispositif. L'ensemble des membres souligne le caractère indispensable d'un test de lisibilité du futur dispositif afin de s'assurer de sa bonne compréhension.
- ◆ La mise en œuvre d'une campagne d'information et de communication sur le dispositif et sur les risques associés aux médicaments pendant la grossesse apparaît comme indispensable. Celle-ci devrait notamment appuyer le fait que l'absence de pictogramme ne signifie pas une absence de risque afin d'éviter cet écueil majeur.
- ◆ Il serait cohérent d'étendre la cible du dispositif : le message portant sur « médicaments et grossesse » pourrait être axé non seulement sur les femmes enceintes mais également sur les femmes ayant un désir de grossesse voire sur toutes les femmes en âge de procréer.
- ◆ Il pourrait être judicieux de réserver dans un premier temps l'apposition d'un pictogramme « Femmes enceintes » aux médicaments qui sont associés à un risque avéré pendant la grossesse, notamment lorsqu'ils font l'objet d'un PPG. En revanche, la mention de consultation

de l'avis d'un professionnel de santé pourrait concerner tous les médicaments, indépendamment de l'apposition ou non d'un pictogramme « Femmes enceintes ».

D'autres éléments sont également retenus par les membres tels que l'apposition d'un pictogramme sur le blister (en complément de la boîte) pour les médicaments les plus à risque ou encore l'insertion d'une information sur l'existence de registres des grossesses.

4. Conclusions de l'état des lieux

Les auditions publiques, les résultats de l'appel à contribution écrite et de l'enquête d'opinion, et la présentation des trois retours d'expériences étrangères sont autant d'éléments qui permettent de compléter et d'actualiser l'état des lieux du dispositif actuel.

À partir de ces éléments et en concertation avec les membres du CST, plusieurs axes d'amélioration sont identifiés :

- ◆ Simplifier le dispositif et améliorer sa compréhension et son accessibilité (au niveau du visuel et du texte).
- ◆ Améliorer la distinction entre les différents niveaux d'information (et entre les différents pictogrammes le cas échéant).
- ◆ Trouver le bon équilibre pour informer / alerter sans effrayer.
- ◆ Permettre au pictogramme d'être évolutif.
- ◆ Tenir compte dans les réflexions des difficultés liées à la prescription d'un médicament comportant un pictogramme.
- ◆ Modifier la disposition positionnant les titulaires d'AMM comme seuls décisionnaires dans le choix d'apposition du pictogramme, afin d'assurer une harmonisation et une pertinence scientifique.
- ◆ Bien cibler les médicaments qui doivent comporter un pictogramme afin d'éviter de passer à côté de l'objectif du dispositif.
- ◆ Bien cerner la cible du dispositif, à savoir les usagers et plus particulièrement les femmes enceintes et en âge de procréer, et le rendre adapté à cette cible.
- ◆ Appuyer l'importance de consulter l'avis d'un professionnel de santé pour que cela devienne un réflexe systématique avant toute prise médicamenteuse en cas de grossesse ou de désir de grossesse (et ce, même en l'absence de pictogramme).
- ◆ Faciliter l'accès d'informations complémentaires fiables et exhaustives, par exemple par le biais d'un QR code.
- ◆ Évaluer le futur dispositif au niveau de sa compréhension et de son impact sur la population cible avant et après sa mise en œuvre.
- ◆ Mettre en place des campagnes d'information/de formation :
 - Pour les professionnels de santé, dans le cadre d'une amélioration des pratiques.
 - Pour les usagers, afin de favoriser l'éducation au système de santé, aux médicaments et à leur bon usage.
 - Pour tous, en vue d'assurer la compréhension du dispositif et de son objectif.

À la lumière de ces éléments, les formations restreintes pourront poursuivre leurs réflexions et émettre des propositions en séance plénière pour formuler les propositions du comité.

Fin de la séance plénière – Début de la Formation restreinte « Compréhension »

5. Points de réflexion – Formation restreinte « Compréhension du pictogramme »

❖ Analyse de deux articles de la littérature portant sur la compréhension de pictogrammes en lien avec le risque tératogène médicamenteux

Deux articles de la littérature sont présentés aux membres pour analyse :

- ♦ La revue systématique de Bianchini et al., « *Comprehension of Pictograms Demonstrating the Risk of Medication Use During Pregnancy: A Systematic Review* ».
- ♦ L'étude de Mayhorn and Goldsworthy, « *New and Improved: The Role of Text Augmentation and the Application of Response Interpretation Standards (Coding Schemes) in a Final Iteration of Birth Defects Warnings Development* ».

Ces articles portent sur l'évaluation de la compréhension de pictogrammes, existants ou créés par les auteurs, associés ou non à un texte explicatif, et indiquant un risque tératogène médicamenteux.

Les conclusions de ces différentes études mettent en évidence que la présence d'un texte associé au visuel permet d'atteindre un meilleur taux de compréhension. Il semblerait également que des symboles à plusieurs images, représentant l'action de la prise médicamenteuse et les conséquences pour le fœtus, pourraient améliorer les performances d'un pictogramme.

Enfin, il apparaît dans ces études que lorsqu'une session d'information était organisée avec les participants, afin de leur présenter les pictogrammes et leurs significations, l'impact positif sur le niveau de compréhension était majeur.

❖ Discussions autour du format et du visuel du pictogramme

Un membre du CST a proposé d'initier une discussion autour du mode de communication sur les risques pendant la grossesse du site en ligne du Vidal. Il apparaît que ce mode d'information serait trop complexe pour toucher les personnes ayant un faible niveau de littératie en santé et qu'il ne serait pas approprié de l'intégrer sur une boîte de médicament. Cet élément synthétique très informatif, portant sur le détail du niveau de risque en fonction des mois de grossesse, pourrait en revanche être destiné aux professionnels de santé et aux usagers qui sont à la recherche d'informations complémentaires plus précises.

Les membres s'accordent sur le fait que le pictogramme doit avoir une taille minimale et que le visuel doit être accompagné d'une phrase ou d'un court texte explicatif, en vue d'obtenir un dispositif lisible, visible, avec un taux de non-compréhension minimal. Certains membres soulèvent l'importance de l'ancrage culturel et indiquent que le pictogramme doit tenir compte des potentielles émotions associées au visuel. Dans ce contexte, la mise en évidence d'une action claire (discussion avec un professionnel de santé) présentée comme conduite à tenir prend tout son sens.

Concernant le texte associé au pictogramme, il doit être revu et faire l'objet d'améliorations. Ceci est tout particulièrement important dans le cas du pictogramme « Danger », qui est actuellement associé à un message davantage destiné aux professionnels de santé qu'aux usagers.

Une discussion est menée autour du visuel, mais il n'y a pas de consensus à ce stade. Certains membres trouvent par exemple l'idée d'un symbole à plusieurs images intéressante. Il est évoqué que le problème de compréhension actuellement rencontré pourrait être davantage lié à la confusion engendrée par la multiplication des pictogrammes qu'au visuel en lui-même ou à la couleur utilisée. En ce sens, il est envisagé de ne conserver qu'un seul pictogramme. Si certains membres proposent que seul le pictogramme « Interdit » soit retenu pour les médicaments ayant un risque avéré pendant la

grossesse, d'autres membres estiment qu'un avertissement sans notion d'interdiction pourrait être plus adapté au regard de l'expérience belge et des arrêts brutaux de traitement constatés avec le dispositif actuel.

Certains membres envisagent un premier scénario : le pictogramme « Interdit » rouge pourrait être conservé et ne s'appliquerait qu'à une catégorie restreinte de médicaments. En miroir de ce pictogramme « Interdit », un pictogramme de femme enceinte « neutre » et associé à une couleur neutre mais visible (du bleu par exemple) pourrait être apposé sur l'ensemble des autres médicaments avec la recommandation de consulter l'avis d'un professionnel de santé en cas de grossesse ou de désir de grossesse.

D'autres membres proposent un second scénario : le dispositif pourrait reposer sur une « échelle de gradation », à la manière du « Nutriscore », qui s'étendrait par exemple de la mention « Interdit » à la mention « Consultez votre professionnel de santé ». Contrairement à un pictogramme apposé de manière isolée sur une boîte, sans point de comparaison, cette échelle permettrait aux usagers de mieux comprendre où se situe le niveau de risque du médicament en disposant d'un référentiel visuel.

La discussion se termine sur la notion de précision du trimestre de grossesse concerné par le risque sur le conditionnement extérieur. Si certains membres estiment qu'il n'est pas pertinent d'introduire cette précision, d'autres membres émettent certaines réserves du fait que cela sous-entend que le pictogramme reposerait sur le niveau de risque le plus élevé, et ce, même si le risque n'est avéré que pendant les 6 derniers mois de grossesse.

Les notions abordées lors de cette séance feront l'objet de réflexions plus approfondies lors de la prochaine formation restreinte « Compréhension du pictogramme » qui aura lieu début septembre.

Fin de séance