

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 06 septembre 2023 de 10h00 à 16h30

Ordre du jour

Programme de séance

	Sujets abordés	Action
1.	Introduction et gestion de déclaration publique d'intérêt	Pour information
2.	Intervention de Cécile Allaire, experte en accessibilité et littératie en santé à Santé Publique France (<i>plénière</i>)	Pour discussion
3.	Travaux en formations restreintes : <ul style="list-style-type: none"> ◆ Formation restreinte « Critères de risque entraînant l'apposition d'un pictogramme » <ul style="list-style-type: none"> - Finalisation des définitions des niveaux de risque - Test des définitions (RCP à l'aveugle) - Autres points de discussions ◆ Formation restreinte « Compréhension du pictogramme » <ul style="list-style-type: none"> - Synthèse des précédentes discussions - Élaboration de propositions de scénarios pour le futur dispositif 	Pour discussion
4.	Restitution des travaux des formations restreintes (<i>plénière</i>)	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
ANGLADE Isabelle	Représentante de la DGS – Formation « Critères »	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BALLAY Alain	Membre – Formation « Compréhension »	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAUDRU Patrick	Membre – Formation « Compréhension »	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENOIT TRUONG CANH Marianne	Membre – Formation « Critères »	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BLANC Nathalie	Membre – Formation « Compréhension »	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOUQUET Sylvain	Membre – Formation « Critères »	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOURDY-DUBOIS Lucie	Membre – Formation « Compréhension »	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BUISSON Anne	Membre – Formation « Critères »	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DORAY Bérénice	Membre – Formation « Compréhension »	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GENON Clotilde	Membre – Formation « Critères »	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HOURTIGUET Catherine	Membre – Formation « Critères »	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre – Formation « Critères »	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LACROIX Isabelle	Membre – Formation « Critères »	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MANDELBROT Laurent	Membre – Formation « Compréhension »	<input checked="" type="checkbox"/> Entrée 10h47	<input type="checkbox"/>
MARGAT Aurore	Membre – Formation « Compréhension »	<input checked="" type="checkbox"/> Entrée 10h10	<input type="checkbox"/>
MARIN Benoît	Membre – Formation « Critères »	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSARDIER Jérôme	Membre – Formation « Critères »	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MEYOHAS Marie-Caroline	Membre – Formation « Compréhension »	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
WINTERFELD Ursula	Membre – Formation « Critères »	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
MOUNIER Céline	Adjointe au Directeur Général adjoint en charge des opérations	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENKEBIL Mehdi	Directeur de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAVERGNE Fabien	Evaluateur cellule RGA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSET Dominique	Coordonnateur cellule RGA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VITTAZ Emilie	Evaluateur cellule RGA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller médical Grossesse (cellule RGA)	<input checked="" type="checkbox"/> Entrée 11h00	<input type="checkbox"/>
ALCARAZ Leslie	Evaluateur cellule RGA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HOLINGUE Brenda	Evaluateur DMM1	<input checked="" type="checkbox"/>	Sortie 13h00
VIDIL Faustine	Evaluateur DMM1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE KERVASDOUE Camille	Evaluateur DMM2	<input checked="" type="checkbox"/> Entrée 11h00	<input type="checkbox"/>
CAVALIER Julie	Cheffe de pôle DRD	<input checked="" type="checkbox"/> Entrée 11h00	<input type="checkbox"/>
MASSE Elodie	Directrice de la DIRCOM	<input checked="" type="checkbox"/>	Sortie 15h53

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Intervenante extérieure			
ALLAIRE Cécile	Experte en littératie en santé et accessibilité (Santé Publique France)	<input checked="" type="checkbox"/>	Sortie 11h00

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. Intervention de Cécile Allaire, experte en accessibilité et littératie en santé à Santé Publique France

Un membre souhaiterait connaître l'avis de l'experte concernant le dispositif actuel de pictogrammes « Femmes enceintes ». La première difficulté identifiée par Madame Allaire est la forte ressemblance entre les deux types de pictogrammes « Danger » et « Interdit », qui ne permet pas de les différencier à la première lecture. Cette difficulté dans la distinction est accentuée par le fait que ces pictogrammes ne sont jamais présentés l'un à côté de l'autre. D'autre part, aucun référentiel ne permet de situer le risque et les significations des pictogrammes semblent peu claires. Enfin, le message véhiculé par les deux types de pictogrammes apparaît comme assez similaire, avec une conduite à tenir sensiblement identique.

La discussion porte sur les différentes alternatives qui permettraient d'améliorer la compréhension du dispositif. Il ressort de la présentation de Madame Allaire que l'interdiction est une notion claire qui est généralement bien comprise par la population générale. En ce sens, plusieurs membres se demandent s'il ne serait pas pertinent de se concentrer essentiellement sur le pictogramme « Interdit » afin de viser un taux de non-compréhension minimal du dispositif. Dans ce scénario, le pictogramme « Interdit » serait utilisé pour alerter sur les médicaments les plus dangereux pour l'enfant à naître et les autres médicaments feraient l'objet d'une sensibilisation générale sur le risque de prise médicamenteuse pendant la grossesse. Certains membres s'interrogent par ailleurs sur la possibilité d'associer le pictogramme « Interdit » à celui apposé sur les bouteilles d'alcool. Les échanges aboutissent à un rappel sur le fait que le médicament est un produit particulier dont la prise peut s'avérer nécessaire, et qu'en ce sens alcool et médicaments sont deux types de produits très différents qui ne peuvent être appréhendés de la même manière.

Un membre estime que le modèle reposant sur un pictogramme « Interdit » n'est pas forcément le plus adapté pour « médicaments et grossesse ». Si l'on souhaite faire prendre conscience de la dimension de balance bénéfique/risque, qui induit une notion de flexibilité, l'aspect coercitif de l'interdiction pourrait desservir le message. En ce sens, le dispositif pourrait correspondre davantage à un modèle proposant des nuances qu'à un modèle dichotomique, et un système de gradation pourrait s'avérer plus pédagogique.

Un membre s'interroge sur les chances d'obtenir un taux de compréhension satisfaisant si l'on utilise un système de gradation du risque de type « Nutriscore ». Madame Allaire estime que si le dispositif est clair, associé à une campagne d'information appropriée et que les professionnels de santé contribuent à la diffusion du message, l'utilisation d'un système de gradation ne représente pas un obstacle à la compréhension et pourrait constituer une bonne alternative pour informer. Ce modèle offre par ailleurs l'avantage de disposer d'un référentiel visuel permettant de situer facilement le niveau de risque. Un membre fait remarquer que si l'on utilise un système de gradation, il faudra prêter attention à bien spécifier la conduite à tenir dans chaque situation.

Bien qu'il soit clair que le visuel et le texte doivent exprimer la même chose, un membre se questionne sur la possibilité que le texte puisse compléter l'information du visuel. Il apparaît que cela n'altère pas la compréhension générale tant qu'il n'existe pas de dissonance entre le pictogramme et le texte. Par exemple, le message principal peut être corrélé au pictogramme et un message complémentaire peut indiquer la conduite à tenir. Il est souligné que le texte ne doit cependant pas être trop long afin de rester

accessible à tous. Un membre rebondit sur la notion d'accessibilité en évoquant la possibilité d'apposer un QR code pour permettre l'accès à des informations complémentaires. Madame Allaire considère qu'il s'agit d'une bonne option additionnelle pour les usagers qui souhaitent obtenir des informations complémentaires, mais que celle-ci ne peut se substituer au dispositif principal apposé sur la boîte.

La discussion porte sur les moyens de tester la compréhension du dispositif auprès de la population générale. Un membre se demande s'il existe un panel spécifique pour tester ce type de dispositif. Madame Allaire évoque la nécessité d'avoir une représentativité sociodémographique, qui doit notamment intégrer la population cible (femmes enceintes et en âge de procréer) et un échantillon des personnes les plus éloignées de l'information. L'entourage de la femme enceinte joue un rôle essentiel et doit également être représenté (conjoint, parents, grands-parents...). Dans le processus d'élaboration d'un dispositif destiné à la population générale, la co-construction, avec la possibilité de tester plusieurs options, reste l'alternative idéale lorsqu'elle est possible. Afin d'obtenir un impact important du dispositif, l'ensemble des membres s'accorde sur l'aspect incontournable d'une campagne d'information et de sensibilisation du grand public et sur la formation des professionnels de santé. Madame Allaire souligne également le rôle essentiel du pharmacien d'officine en tant que professionnel de santé de proximité.

Ces échanges mettent en lumière plusieurs points essentiels : l'importance de clarifier le message principal et de parvenir à un dispositif uniformément compréhensible par tous, la nécessité de faire figurer sur la boîte la conduite à tenir ainsi qu'un référentiel permettant de situer le risque, l'aspect fondamental d'une campagne d'information pour accompagner le dispositif et la prise en compte de l'entourage de la patiente qui occupe une place prépondérante.

Fin de la séance plénière – Début des travaux en formations restreintes

3. Travaux en formations restreintes

Les membres se répartissent en formations restreintes afin de poursuivre les travaux sur la compréhension du pictogramme et les critères de risque entraînant l'apposition d'un pictogramme.

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

Les travaux sur les définitions des niveaux de risque se poursuivent et permettent d'aboutir à une version finalisée. Les membres s'accordent sur le fait de remplacer les dénominations des catégories « probable ou suspecté » par « suspecté » et « incertain » par « non déterminé ». Il est entendu qu'une définition globale du risque « non déterminé » est maintenue, y compris pour le risque malformatif. Les membres s'entendent sur le fait de ne pas retenir le risque néonatal dans le dispositif car il s'agit généralement d'un risque qui est maîtrisé (présence d'une équipe médicale) et dont la prise en charge peut être anticipée dans le cadre du suivi de grossesse. De plus, l'intégration du risque néonatal pourrait amoindrir la pertinence de l'information et donc altérer l'efficacité du dispositif en raison du nombre important de médicaments qui relèveraient du niveau de risque avéré. Les autres propositions de modifications au sein des définitions font l'objet de consensus et les membres ne s'opposent pas à l'ajout d'un préambule précisant la notion de « consensus scientifique ».

Il est proposé de tester la pertinence des définitions établies par l'évaluation d'un échantillon de Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP). 12 RCP de substances rendus « anonymes » ont été mis à disposition des membres en amont de la séance afin qu'ils puissent prendre connaissance des données contenues dans ces RCP. L'objectif de cet exercice est de déterminer quelle définition / catégorie de risque pourrait correspondre à chaque RCP proposé et, le cas échéant, identifier les modifications à apporter à ces définitions.

❖ Discussions

Deux sujets majeurs se dégagent des échanges au sein de la formation restreinte et devront faire l'objet de discussions complémentaires ultérieures. Un premier point concerne l'adaptation du niveau de risque en fonction de la conséquence clinique et de la gravité du risque. Un deuxième point de discussion devra être abordé afin de statuer sur la possibilité d'extrapoler les définitions pour des troubles ou pathologies pouvant survenir à distance de la naissance (ex : asthme, obésité, maladies auto-immunes, cancers...). Bien que les membres s'accordent à dire que la catégorie des troubles du neuro-développement doit rester individualisée, certains membres se demandent s'il ne serait pas opportun d'ajouter une catégorie de « risques à distance » en vue d'anticiper la possible survenue de ce type de risques.

Lors du test des définitions via les RCP « à l'aveugle », plusieurs membres expriment leurs difficultés à juger le niveau de risque et à « classer » les RCP proposés en raison du manque d'exhaustivité des informations renseignées (ex : types et méthodes des études réalisées, nombre de sujets inclus, etc). Il est rappelé que les informations présentes dans les RCP sont des conclusions issues d'une évaluation de l'ensemble des données disponibles, voire d'un consensus scientifique pour certains points. Ce test met également en lumière des divergences d'interprétation en fonction du point de vue (clinicien, pharmacologue, scientifique...), qui sont essentiellement liées à la difficulté de ne tenir compte que des informations en lien avec le niveau de risque dans les RCP.

Les membres évoquent la contrainte de simplicité imposée par le dispositif, le pictogramme ne pouvant véhiculer qu'un message simple, précis, associé à une action claire. Au regard de cela, le test des RCP à l'aveugle permet d'éclairer davantage sur l'importance de la qualité de la discussion entre la patiente et le prescripteur, notamment en ce qui concerne l'explication des bénéfices et des risques lors de la prescription du médicament.

De manière générale, on constate que les médicaments « testés » pouvaient être classés dans des niveaux de risque cohérents au regard des définitions établies et des données présentes dans les RCP. Tous les RCP proposés n'ont pas pu faire l'objet de discussions par manque de temps. Ils seront discutés lors d'une prochaine séance en formation restreinte.

◆ Formation restreinte « Compréhension du pictogramme »

En parallèle des travaux de la formation « Critères », la séance de travail sur la compréhension du pictogramme débute avec une présentation des points essentiels des définitions des niveaux de risque. Ces catégories de risque occupent une place centrale dans l'élaboration des propositions pour le futur dispositif, à la fois pour déterminer le visuel, le texte, ou encore les règles d'apposition du pictogramme.

Afin de resituer les différentes notions en lien avec la compréhension du pictogramme, une synthèse des points évoqués lors des précédentes discussions est faite. Au regard de cette synthèse, différents scénarios sont présentés aux membres pour discussion :

1. Dispositif actuel : un pictogramme « Interdit » et un pictogramme « Danger », avec :
 - Une distinction selon l'existence ou l'absence d'alternative thérapeutique.
 - Une apposition sur les boîtes des médicaments pour lesquels un risque tératogène ou foetotoxique est décrit dans les RCP.
2. Système de gradation type « Nutriscore », avec une déclinaison de couleurs selon le niveau de connaissance du risque (avéré, suspecté, non déterminé, non suggéré) et une apposition sur tous les médicaments.

3. Un pictogramme qui concerne uniquement les médicaments répondant à la définition d'un « risque avéré », ou à celles d'un « risque avéré » ou « risque suspecté » :
 - Un ou deux pictogramme(s) ?
 - Pour les autres médicaments, ne répondant pas à ce(s) critère(s) : pas de visuel ni de texte ? Un visuel « neutre » avec un texte encadré ? Un texte uniquement ?

❖ Discussions

Au regard des multiples éléments de réflexion disponibles (auditions publiques, contributions écrites, enquête d'opinion, retours d'expériences étrangères, intervention de Mme Allaire), les membres s'accordent à retenir les principes suivants :

- Le pictogramme doit conduire les patientes à demander immédiatement l'avis d'un professionnel de santé afin d'éviter tout sentiment de solitude face au médicament ;
- Le pictogramme doit s'inscrire dans un dispositif global d'information sur le risque médicamenteux chez la femme enceinte avec la nécessité d'expliquer ce risque ;
- Le pictogramme doit permettre de situer le risque par rapport à un référentiel ;
- Le texte associé au pictogramme doit être le plus simple possible ;
- La gradation par couleur apparaît comme un système acceptable si l'on souhaite représenter des nuances.

Un consensus est obtenu sur le fait que le modèle actuel du dispositif ne répond pas à l'ensemble de ces principes. Les membres de la formation restreinte retiennent que, pour indiquer différentes situations existantes de la connaissance sur le risque médicamenteux pendant la grossesse, la gradation par couleur apparaît comme un système qui permet de répondre aux différents axes d'amélioration du dispositif.

Un consensus est obtenu sur le fait que toutes les boîtes de médicaments doivent comporter une information avec un format « visuel + texte d'accompagnement ».

Une proposition de visuel représentant une femme enceinte avec un fœtus visible dans le ventre, et figurant dans un triangle non barré, peut répondre au point d'appel de l'information sur les boîtes. À celui-ci peut alors s'ajouter une échelle de couleur ou gradient de couleur indiquant le niveau de connaissance du risque de la molécule pour compléter le pictogramme. Il est alors proposé de discuter en séance plénière les différentes possibilités de gradients de couleurs (une couleur différente par niveau de risque ou des regroupements de niveaux de risque sous une même couleur). Enfin, un texte simple accompagnera le pictogramme pour informer sur le risque pour l'enfant à naître et indiquer une conduite à tenir pour la patiente.

Fin des travaux en formations restreintes – Reprise de la séance plénière

4. Restitution des travaux des formations restreintes

La séance plénière reprend avec la présentation des travaux et points retenus par les formations restreintes.

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

La formation restreinte « Critères » énonce les modifications apportées aux définitions des niveaux de risque (cf. partie 3 ci-dessus). Les définitions des niveaux de risque finalisées sont les suivantes :

PRÉAMBULE : On entend par « consensus scientifique » un avis collégial entre experts du domaine rendu dans un cadre national ou européen.

1. Risque malformatif (tératogène)

○ Risque malformatif (tératogène) avéré :

« Un risque malformatif (tératogène) avéré est défini par l'existence de preuves évidentes qu'un médicament est associé à une augmentation du risque de malformation chez l'Homme. Cette conclusion est tirée à partir de signaux confirmés ultérieurement par une ou des étude(s) de bonne qualité méthodologique. Si l'on ne dispose que de rapports de cas, un consensus scientifique est nécessaire avant de conclure à un risque malformatif avéré.

Lorsqu'un médicament possède une structure ou des propriétés pharmaco-toxicologiques reconnues comme sous-tendant un effet malformatif et similaires à celles d'un autre médicament malformatif avéré (répondant à la définition ci-dessus), alors un risque malformatif similaire doit être considéré. Dans ce cas, l'extrapolation du niveau de risque avéré à ce médicament peut être envisagée, même en l'absence de données cliniques et un consensus scientifique peut être nécessaire avant de conclure ».

○ Risque malformatif (tératogène) suspecté :

« Un risque malformatif (tératogène) suspecté est défini par l'existence de données cliniques répondant aux situations suivantes :

- Plusieurs rapports de cas pertinents impliquent le médicament.

Ou

- Des études chez l'Homme suggèrent une augmentation de la fréquence globale des malformations ou d'un type spécifique de malformation.

Le niveau de preuve n'est toutefois pas jugé suffisant et le risque associé à ce médicament n'a pas fait l'objet d'un consensus scientifique pour entrer dans la définition d'un risque malformatif avéré.

En l'absence de données cliniques, un risque suspecté pourra être retenu, par extrapolation ou si nécessaire après consensus scientifique, dans les situations suivantes :

- Le médicament possède une structure ou des propriétés pharmaco-toxicologiques reconnues comme sous-tendant un effet malformatif et similaires à celles d'un autre médicament malformatif suspecté (répondant à la définition ci-dessus).
- Le médicament interfère avec des voies majeures de l'organogenèse et/ou les études de reprotoxicité mettent en évidence de manière indiscutable une tératogénicité ».

○ Risque malformatif (tératogène) non suggéré :

« Bien qu'il soit impossible d'exclure complètement un risque, un niveau de certitude peut être atteint selon le nombre de grossesses exposées au premier trimestre avec suivi documenté, permettant de conclure que les données cliniques disponibles ne suggèrent pas de risque malformatif (tératogène).

Un risque malformatif non suggéré est défini par l'existence d'études de bonne qualité méthodologique portant sur au moins 1000 grossesses exposées au premier trimestre et suivies prospectivement, permettant d'exclure statistiquement un risque malformatif global multiplié par deux, quelles que soient les données animales ».

○ Risque malformatif (tératogène) non déterminé :

« Un risque malformatif (tératogène) non déterminé est défini lorsque ce risque ne peut être déterminé chez l'Homme compte-tenu d'un nombre limité et insuffisant de données cliniques. Le médicament concerné ne répond à aucune des situations décrites dans les autres niveaux de risque (avéré, suspecté, non suggéré).

Deux situations / cas de figure peuvent se dégager :

- Les données sont limitées chez l'Homme et un risque malformatif a été mis en évidence dans les études de reprotoxicité chez l'animal ;
- Les données sont limitées chez l'Homme et les études de reprotoxicité chez l'animal n'ont pas mis en évidence de risque malformatif ».

2. Risque foetotoxique

○ Risque foetotoxique avéré :

« Un risque foetotoxique avéré est défini par l'existence de preuves évidentes qu'un médicament est associé à un risque de survenue d'un effet foetotoxique chez l'Homme. Cette conclusion est tirée à partir de signaux confirmés ultérieurement. Si l'on ne dispose que de rapports de cas, un consensus scientifique est nécessaire avant de conclure à un risque foetotoxique avéré.

Lorsqu'un médicament possède des propriétés pharmaco-toxicologiques reconnues comme sous-tendant un effet foetotoxique et similaires à celles d'un autre médicament foetotoxique avéré (répondant à la définition ci-dessus), alors un risque foetotoxique similaire doit être considéré (effet lié à la classe probable). Dans ce cas, l'extrapolation du niveau de risque avéré à ce médicament peut être envisagée, même en l'absence de données cliniques et un consensus scientifique peut être nécessaire avant de conclure ».

○ Risque foetotoxique suspecté :

« Un risque foetotoxique suspecté est défini par l'existence de données cliniques répondant aux situations suivantes :

- Plusieurs rapports de cas pertinents impliquent le médicament.

Ou

- Des études chez l'Homme suggèrent une association entre le médicament et l'effet foetotoxique.

Le niveau de preuve n'est toutefois pas jugé suffisant et le risque associé à ce médicament n'a pas fait l'objet d'un consensus scientifique pour entrer dans la définition d'un risque foetotoxique avéré.

Lorsqu'un médicament possède des propriétés pharmaco-toxicologiques reconnues comme sous-tendant un effet foetotoxique et similaires à celles d'un autre médicament foetotoxique suspecté (répondant à la définition ci-dessus), alors un risque foetotoxique similaire doit être considéré (effet lié à la classe probable). Dans ce cas, l'extrapolation du niveau de risque suspecté à ce médicament peut être envisagée, même en l'absence de données cliniques et un consensus scientifique peut être nécessaire avant de conclure ».

○ Risque foetotoxique non suggéré :

« Bien qu'il soit impossible d'exclure complètement un risque, différents niveaux de certitude peuvent être atteints selon le nombre de grossesses exposées au deuxième et troisième trimestre avec suivi documenté à partir d'études cliniques, permettant de conclure que les données cliniques disponibles ne suggèrent pas l'existence d'un risque foetotoxique ».

○ Risque foetotoxique non déterminé :

« Un risque foetotoxique non déterminé est défini lorsque ce risque ne peut être déterminé chez l'Homme compte-tenu d'un nombre limité et insuffisant de données cliniques. Le médicament concerné ne répond à aucune des situations décrites dans les autres niveaux de risque (avéré, suspecté, non suggéré).

Deux situations / cas de figure peuvent se dégager :

- Les données sont limitées chez l'Homme et un risque foetotoxique a été mis en évidence dans les études de reprotoxicité chez l'animal ;
- Les données sont limitées chez l'Homme et les études de reprotoxicité chez l'animal n'ont pas mis en évidence de risque foetotoxique ».

3. Risque de fausse couche

○ Risque de fausse couche avéré :

« Un risque de fausse couche avéré est défini par l'existence de preuves évidentes qu'un médicament est associé à une augmentation de ce risque chez l'Homme. Cette conclusion est tirée à partir de signaux confirmés ultérieurement par une ou des étude(s) de bonne qualité méthodologique.

Lorsqu'un médicament possède une structure ou des propriétés pharmaco-toxicologiques reconnues comme sous-tendant une fausse couche et similaires à celles d'un autre médicament ayant un risque de fausse couche avéré (répondant à la définition ci-dessus), alors un risque de fausse couche doit être considéré (effet lié à la classe probable). Dans ce cas, l'extrapolation du niveau de risque avéré à ce médicament peut être envisagée, même en l'absence de données cliniques et un consensus scientifique peut être nécessaire avant de conclure ».

○ Risque de fausse couche suspecté :

« Un risque de fausse couche suspecté est défini par l'existence de données cliniques répondant aux situations suivantes :

- Plusieurs rapports de cas pertinents impliquent le médicament.

Ou

- Des études chez l'Homme suggèrent une augmentation de la fréquence de fausse couche.

Le niveau de preuve n'est toutefois pas jugé suffisant pour entrer dans la définition d'un risque de fausse couche avéré.

Lorsqu'un médicament possède une structure ou des propriétés pharmaco-toxicologiques reconnues comme sous-tendant une fausse couche et similaires à celles d'un autre médicament ayant un risque de fausse couche suspecté (répondant à la définition ci-dessus), alors un risque de fausse couche doit être considéré. Dans ce cas, l'extrapolation du niveau de risque suspecté à ce médicament peut être envisagée, même en l'absence de données cliniques et un consensus scientifique peut être nécessaire avant de conclure ».

○ Risque de fausse couche non suggéré :

« Bien qu'il soit impossible d'exclure complètement un risque, différents niveaux de certitude peuvent être atteints selon le nombre de grossesses exposées avec des résultats connus à partir d'études cliniques, permettant de conclure que les données cliniques disponibles ne suggèrent pas l'existence d'un risque de fausse couche ».

○ Risque de fausse couche non déterminé :

« Un risque de fausse couche non déterminé est défini lorsque ce risque ne peut être déterminé chez l'Homme compte-tenu d'un nombre limité et insuffisant de données cliniques. Le médicament concerné ne répond à aucune des situations décrites dans les autres niveaux de risque (avéré, suspecté, non suggéré).

Deux situations / cas de figure peuvent se dégager :

- Les données sont limitées chez l'Homme et un risque embryo-foetotoxique a été mis en évidence dans les études de reprotoxicité chez l'animal ;
- Les données sont limitées chez l'Homme et les études de reprotoxicité chez l'animal n'ont pas mis en évidence de risque embryo-foetotoxique ».

4. Risque de trouble du neuro-développement

○ Risque de trouble du neuro-développement avéré :

« Un risque de trouble du neuro-développement avéré est défini par l'existence de preuves évidentes qu'un médicament est associé à une augmentation du risque d'un trouble du neuro-développement chez l'Homme. Cette conclusion est tirée à partir de signaux confirmés ultérieurement par une ou des étude(s) de bonne qualité méthodologique. Si l'on ne dispose que de rapports de cas, un consensus scientifique est nécessaire avant de conclure à un risque de trouble du neuro-développement avéré.

Lorsqu'un médicament possède des cibles pharmacologiques reconnues comme sous-tendant un effet sur le neuro-développement et identiques à celles d'un médicament reconnu comme ayant un risque de trouble du neuro-développement avéré (répondant à la définition ci-dessus), alors un risque de trouble du neuro-développement similaire doit être considéré. Dans ce cas, l'extrapolation du niveau de risque avéré à ce médicament peut être envisagée, même en l'absence de données cliniques et un consensus scientifique peut être nécessaire avant de conclure ».

○ Risque de trouble du neuro-développement suspecté :

« Un risque de trouble du neuro-développement suspecté est défini par l'existence de données cliniques répondant aux situations suivantes :

- Plusieurs rapports de cas pertinents impliquent le médicament.

Ou

- Des études chez l'Homme suggèrent une augmentation de la fréquence globale du trouble du neuro-développement.

Le niveau de preuve n'est toutefois pas jugé suffisant et le risque associé à ce médicament n'a pas fait l'objet d'un consensus scientifique pour entrer dans la définition d'un risque de trouble du neuro-développement avéré.

Lorsqu'un médicament possède des cibles pharmacologiques reconnues comme sous-tendant un effet sur le neuro-développement et identiques à celles d'un médicament reconnu comme ayant un risque de trouble du neuro-développement suspecté (répondant à la définition ci-dessus), alors un risque de trouble du neuro-développement similaire doit être considéré. Dans ce cas, l'extrapolation du niveau de risque avéré à ce médicament peut être envisagée, même en l'absence de données cliniques et un consensus scientifique peut être nécessaire avant de conclure ».

○ Risque de trouble du neuro-développement non suggéré :

« Bien qu'il soit impossible d'exclure complètement un risque, différents niveaux de certitude peuvent être atteints selon le nombre de grossesses exposées avec des résultats connus à partir d'études cliniques, permettant de conclure que les données cliniques disponibles ne suggèrent pas l'existence d'un risque de trouble du neuro-développement ».

○ Risque de trouble du neuro-développement non déterminé :

« Un risque de trouble du neuro-développement non déterminé est défini lorsque ce risque ne peut être déterminé chez l'Homme compte-tenu d'un nombre limité et insuffisant de données cliniques. Le médicament concerné ne répond à aucune des situations décrites dans les autres niveaux de risque (avéré, suspecté, non suggéré).

Deux situations / cas de figure peuvent se dégager :

- Les données sont limitées chez l'Homme et un risque de trouble du développement post-natal a été mis en évidence dans les études de reprotoxicité chez l'animal ;
- Les données sont limitées chez l'Homme et les études de reprotoxicité chez l'animal n'ont pas mis en évidence un risque de trouble du développement post-natal ».

♦ Formation restreinte « Compréhension du pictogramme »

La formation restreinte « Compréhension » présente à l'ensemble des membres les propositions discutées de scénarios impliquant l'utilisation d'un gradient de couleur.

Il est précisé qu'à ce stade ces propositions ne sont pas abouties, que ce soit au niveau du visuel et des couleurs, ou encore du texte qui reste à déterminer lors de prochains travaux. Il est envisagé que chaque niveau de risque soit associé à une phrase-type appropriée à chaque situation, et ce même lorsqu'une même couleur est associée à différents niveaux de risques. Il est entendu que la couleur verte ne sera pas utilisée afin d'éviter l'écueil « vert = absence de risque ».

Concernant le visuel, il est entendu que le pictogramme doit représenter une femme enceinte, avec un fœtus visible dans le ventre, et que cette représentation doit figurer dans un triangle non barré. La cible du risque (l'enfant à naître) doit être identifiée à la fois dans le visuel et dans le texte. Un référentiel coloré, permettant de situer le risque, est associé au pictogramme. À titre d'exemple, les membres de la formation restreinte évoquent l'idée d'une réglette de couleurs accompagnée d'un curseur.

Concernant le texte, il doit porter à la fois sur le risque (en précisant la cible) pour informer les patientes et sur la conduite à tenir afin de les accompagner. L'utilisation de phrases courtes et adaptées à chaque situation est privilégiée. Une mention incitant à consulter ou à demander l'avis d'un professionnel de santé est envisagée de manière systématique. Il sera nécessaire de prêter attention à la terminologie utilisée qui devra répondre autant que possible aux exigences de la notion d'accessibilité à tous dans la compréhension. De manière générale, la formation restreinte « Compréhension » estime qu'un discours simple et bien expliqué a plus de chances d'être performant qu'un discours détaillé mais complexe.

❖ Discussions

L'ensemble des membres s'accorde à dire que l'utilisation d'un système basé sur un gradient de couleur permettant de situer le risque est une option très intéressante et que la combinaison de 3 éléments (pictogramme, texte, couleur) permet d'optimiser les chances d'être compris. Plusieurs membres estiment que l'échelle à 4 niveaux a l'intérêt d'être pédagogique et qu'elle permet de mettre en évidence l'existence de nuances. Certains membres soulignent la bonne compréhension globale du dispositif « Nutriscore » et le bon fonctionnement auprès de la population générale depuis sa mise en place.

Il est entendu que le dispositif ne peut afficher qu'un risque global afin d'assurer sa simplicité. Par conséquent, le pictogramme d'un médicament doit reposer sur le niveau de risque le plus élevé, quels que soient le(s) trimestre(s) de grossesse concerné(s) par le risque et/ou le type de risque (malformatif, foetotoxique, de fausse couche ou de trouble du neuro-développement). Bien que la précision concernant le(s) trimestre(s) de grossesse ne puisse figurer sur la boîte du médicament, cette information peut être abordée en détail dans le cadre d'un dispositif complémentaire d'information.

Un membre souligne la vigilance à adopter au niveau des interprétations possibles des termes utilisés. Par exemple, l'utilisation du terme « risque fort » pour désigner un risque avéré peut être interprétée à tort comme une notion de gravité du risque, alors que ces deux notions sont indépendantes.

Un autre membre s'interroge sur la possibilité de conserver dans les modèles proposés une notion d'interdiction pour les médicaments qui présentent un risque avéré et pour lesquels la balance bénéfice/risque est systématiquement défavorable. Il est indiqué que bien que cette possibilité ne soit pas exclue, elle n'a pas été retenue à ce stade.

Afin d'évaluer la compréhension globale du dispositif en amont de la finalisation des travaux du CST, il est proposé de tester les propositions de scénarios grâce à la méthode des *focus groups*. Si cela est

réalisable, les membres s'accordent à dire que cette méthode confère l'avantage de confirmer ou infirmer les choix faits dans le cadre de ces travaux et d'apporter certaines modifications le cas échéant. De plus, la possibilité de co-construction qu'offre cette méthode constitue un atout important pour l'élaboration du dispositif, en particulier en ce qui concerne la compréhension du texte et le choix des termes. Un membre souligne l'importance de la qualité de la constitution des *focus groups*, notamment par l'intégration de participants très éloignés du sujet ou de membres de l'entourage de femmes enceintes par exemple. Enfin, il est précisé que l'organisation d'une campagne d'information grand public reste incontournable pour accompagner le dispositif et expliquer son utilisation lors de sa mise en œuvre.

Les propositions de scénarios présentées au cours de cette réunion seront revues et affinées lors d'une nouvelle séance de travaux en formation restreinte « Compréhension » puis discutées en plénière. Dans le même temps, un cahier des charges en lien avec ces propositions (aspect visuel, textes associés, etc) pourra être établi puis validé par l'ensemble des membres.

Fin de séance

