

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

CST « Réévaluation du pictogramme figurant sur le conditionnement extérieur des médicaments tératogènes et foetotoxiques » Séance du 05 mars 2024 de 09h30 à 13h00

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts	
2.	Sujets abordés	
2.1	Présentation des données préliminaires de l'étude PICTOMAM	Pour discussion
2.2	Elaboration de l'avis du CST	Pour avis
2.3	Présentation des futures échéances	Pour information

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
ANGLADE Isabelle	Représentant de la DGS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BALLAY Alain	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> sortie à 12h	<input type="checkbox"/>
BAUDRU Patrick	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENOIT TRUONG CANH Marianne	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BLANC Nathalie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BOUQUET Sylvain	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOURDY-DUBOIS Lucie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BUISSON Anne	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ROY – DORAY Bérénice	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> sortie à 12h	<input type="checkbox"/>
GENON Clotilde	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HOURTIGUET Catherine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
JONVILLE BERA Annie Pierre	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LACROIX Isabelle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MANDELBROT Laurent	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> sortie à 12h	<input type="checkbox"/>
MARGAT AURORE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MARIN Benoit	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSARDIER JEROME	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MEYOHAS MARIE CAROLNE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
WINTERFELD URSULA	Membre	<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 Medhi	Directeur de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSET Dominique	Coordonnateur cellule RGA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KARAM Fatiha	Evaluateur cellule RGA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller médical Grossesse (cellule RGA)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VITTAZ Emilie	Evaluateur cellule RGA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENSAAD Badis	Evaluateur cellule RGA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIDIL Faustine	Evaluateur DMM1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CAVALIER Julie	Chef de pôle DRD	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GOYET Anne Claire	Chef de pôle DIRCOM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
STIRNWEISS Jeanne	Evaluateur DIRCOM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres intervenants			

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
DENEUX Catherine	MD, PhD, Directrice de Recherche INSERM, CRESS, Université Paris Cité EPOPé, Epidémiologie Obstétricale Périnatale et Pédiatrique	<input checked="" type="checkbox"/> sortie à 10h30	<input type="checkbox"/>

LISTE DES ACRONYMES

- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **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

1. Introduction

1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

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

Sujets abordés

1. Présentation des résultats préliminaires de l'étude PICTOMAM

L'étude PICTOMAM (PICTOgramme et Maladie chronique Maternelle) est une étude financée dans le cadre de l'appel à projets d'études de pharmaco-épidémiologie d'EPIPhare. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de l'introduction du pictogramme « grossesse » sur les trajectoires de traitement et sur la santé des femmes enceintes traitées par antidépresseurs, antiépileptiques et antiasthmatiques :

- sur leur traitement médicamenteux pendant la grossesse
- sur les issues et les complications de leurs grossesses

Cette étude de cohorte rétrospective est réalisée à partir des données du SNDS. Elle compare les données « Avant Picto » (2014-2017) et « après picto » (2017-2021).

Les données présentées aux membres concernent les expositions aux antidépresseurs et antiépileptiques (celles sur les antiasthmatiques présentant des résultats sensiblement identiques aux deux autres). Elles sont préliminaires et ne sont pas, à ce jour, publiques.

Les résultats finaux seront rendus publics ultérieurement dès lors qu'ils auront été consolidés

Discussions du CST

Les membres ont apprécié d'avoir ces éléments présentés. Ces derniers indiquent également que ces données constituent une information complémentaire pour les travaux du CST.

Sortie de Madame DENEUX Catherine

2. Avis Final du CST

L'avis final du CST est en cours de rédaction. Il sera soumis à l'ensemble des membres à l'issue de la séance du CST pour commentaire. Il reprend les éléments discutés et validés par les membres du comité. Une mise en approbation finale est prévue pour la fin du mois de mars.

Trois points restent à discuter ce jour en plénier :

1. Définition du non-déterminé → notion des seuils de grossesses exposées pour le risque malformatif
2. Conduite à tenir des pictogrammes : formaliser les exemples de textes pour illustrer au mieux la position du CST
3. Discussion de l'ajout de l'interdiction

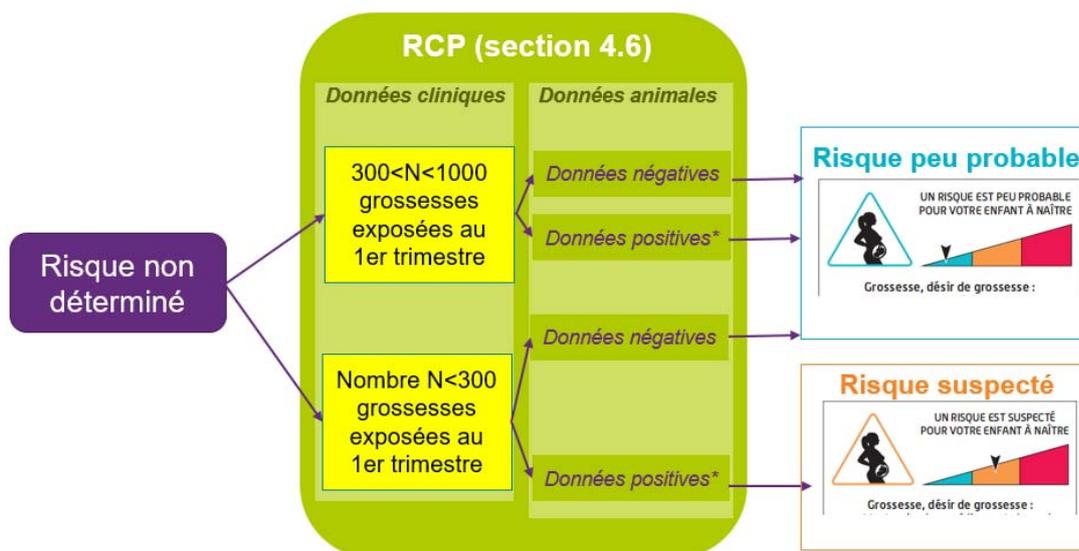
2.1. Gestion du risque non déterminé du risque tératogène

En dehors du risque tératogène, le CST a validé la classification suivante :

- Risque suspecté : apposition du pictogramme « risque suspecté » - orange- à tous les médicaments répondant à la définition pour chaque type de risque (foetotoxique, fausse couche, troubles du neurodéveloppement) :
 - Du risque suspecté
 - Du risque non déterminé avec les données animales (études de reprotoxicité) mettent en évidence un risque
- Risque peu probable : apposition du pictogramme « risque peu probable » - bleu- à tous les médicaments répondant à la définition pour chaque type de risque (foetotoxique, fausse couche, troubles du neurodéveloppement) :
 - Du risque non déterminé avec les données animales (études de reprotoxicité) ne mettent pas en évidence un risque
 - Du risque non suggéré

Considérant le risque tératogène, lors des dernières discussions du CST, les membres ont souhaité que la répartition entre risque « suggéré » et risque « peu probable » soit adapté afin de prendre en considération des seuils de données cliniques.

Par conséquent, pour le risque tératogène, la répartition sera la suivante :



Note : Ces représentations ne sont pas définitives. Elles sont données à titre d'illustration uniquement

Il existe une transposition dans le RCP permettant de l'identifier les seuils de grossesses exposées et le laboratoire sera amené à le préciser dans le cadre de l'évolution du pictogramme

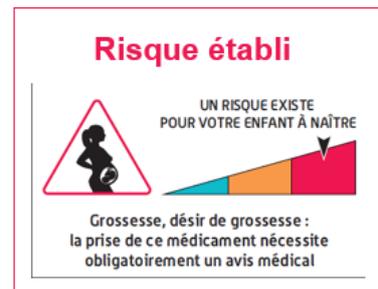
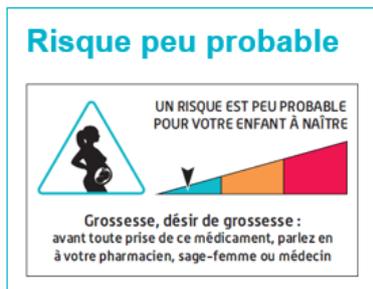
A l'unanimité des 12 votants, les membres approuvent cette répartition dédiée pour le risque tératogène.

2.2. Conduite à tenir des pictogrammes

Lors de la précédente séance, des niveaux de conduite à tenir (CAT) ont été discutés

Les textes proposés par les membres du CST devront être ajustés par les experts en communication ainsi dans la mesure du possible être tester pour la bonne compréhension.

Proposition présentée pour discussion



Note : Ces représentations ne sont pas définitives. Elles sont données à titre d'illustration uniquement

Pour le risque établi, les membres statuent que la CAT est suffisante et ne nécessite pas de modification.

De même, pour le risque suspecté, la CAT reflètent correctement la demande du CST c'est-à-dire de créer le réflexe de se tourner vers un professionnel de santé avant de prendre ce médicament.

Concernant le risque peu probable et considérant que les médicaments inclus seront ceux ne présentant pas de risque identifié pour l'enfant à naître, la notion « avant tout prise de ce médicament » ne semble pas appropriée puisque suggère de ne pas prendre ce médicament et d'attendre de parler à un professionnel de santé. Par conséquent, il est proposé la CAT suivante : « Grossesse, désir de grossesse : parlez-en à votre pharmacien, sage-femme ou médecin ».

2.3. Notion d'interdiction

Il a été demandé aux membres du CST d'approfondir les discussions de la notion d'interdiction à apposer sur une catégorie définie de médicaments.

Lors des dernières discussions, les points suivants émergeaient :

- Cette notion correspond à une CAT supplémentaire pour le risque avéré,
- Le visuel du rond barré n'est pas retenu
- Utilisation d'une nouvelle couleur (noir, violet, rouge écarlate) cependant :
 - Même information sur le risque à apposer : « un risque existe pour votre enfant à naître »
 - Implémentation d'une CAT différente
- Ne sera pas intégré dans le référentiel visuel coloré des 3 autres pictogrammes
- Information uniquement sur des substances ciblées

Compte-tenu que l'isotrétinoïne et les AINS sont souvent cités, il a été rappelé aux membres que l'apposition du pictogramme actuel et notamment pour ces molécules du niveau « Médicament + Grossesse = interdit », n'a pas permis d'identifier ni une évolution majeure dans les prescriptions/délivrances d'AINS chez les femmes enceintes au-delà du 6^{ième} mois ni une réduction du nombre de grossesse exposées à l'isotrétinoïne (source SNDS). Par ailleurs, il est précisé aux membres de considérer le risque de perte de valeur des autres médicaments du niveau avéré et la compréhension pour le grand public de cette CAT différente.

Considérant que la notion d'interdiction :

- ▶ Constitue une nouvelle conduite à tenir intégré au niveau de risque avéré,
- ▶ Ne s'appliquera que sur les substances concernées et non visible sur les autres
- ▶ Ne s'appliquera que sur le contexte de grossesse et non sur celui de désir de grossesse

Les membres du CST ont voté pour le maintien de cette notion d'interdiction dans le dispositif pictogramme (sur 8 votants, 5 « Pour », 0 « Abstention », 3 « Contre »).

Il a également été discuté la possibilité pour les substances concernées d'appliquer le dispositif à trois niveaux et de développer une mesure additionnelle de réduction du risque en apposant en dehors du dispositif pictogramme, un encart sur la boîte indiquant l'interdiction.

Certains membres ont précisé que cela pouvait apporter un risque de message contraire entre la CAT « Grossesse, désir de grossesse : la prise de ce médicaments nécessite obligatoirement un avis médical » et « grossesse = interdit ».

Les membres du CST ont voté contre cette proposition à l'unanimité (sur 8 votants).

Enfin, considérant la notion d'interdiction dans le dispositif pictogramme, il a été demandé aux membres si les substances incluses dans cette catégorie sont :

- les substances formellement contre-indiquées (ex isotrétinoïne) : Les membres sont favorables à cette proposition (sur 8 votants : 6 « Pour », 1 « Abstention », 1 « contre »).

- les substances formellement contre-indiquées et également les contre-indications dites « relatives » (ex AVK) : Les membres ne sont pas favorables à cette proposition (sur 8 votants : 0 « Pour », 1 « Abstention », 7 « contre »).

3. Prochaines échéances

Les membres ont été informés des prochaines échéances : finalisation de l'avis du CST, mise en consultation publique, et réunion finale du CST pour l'été 2024.

Fin de séance