



## Avis du Comité Scientifique Temporaire (CST)

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

*Mai 2024*

#### I. Introduction

##### Contexte

Afin de renforcer l'information auprès du grand public et des professionnels de santé, la Direction Générale de la Santé (DGS) a introduit en 2017 un dispositif de pictogrammes « Femmes enceintes » apposés sur les boîtes des médicaments tératogènes ou fœtotoxiques disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Deux types de pictogrammes (« Interdit » ou « Danger »), différenciés au regard de l'existence ou non d'alternative thérapeutique plus sûre en cas de grossesse, peuvent être apposés. Cette décision relève de la responsabilité des titulaires d'AMM.

Afin de renforcer la sécurisation de l'utilisation des médicaments dans les situations de grossesse ou de désir de grossesse, l'ANSM a été missionnée par la DGS pour entreprendre un projet de réévaluation de ce dispositif, qui s'inscrit dans le cadre de la politique de santé publique de l'Agence concernant les médicaments et la grossesse.

##### Objectifs et composition du CST

Afin de mener à bien cette mission et de répondre au mieux à cet enjeu majeur de santé publique, l'ANSM a mis en place un Comité Scientifique Temporaire (CST) pluridisciplinaire pour l'éclairer dans ses décisions et l'accompagner dans l'élaboration de propositions d'amélioration du dispositif actuel.

###### ◆ Objectifs du CST

Ce CST a deux objectifs principaux :

- D'une part, il vise à actualiser et compléter l'état des lieux réalisé par la Direction Générale de la Santé (DGS) ;
- D'autre part, il cherche à réévaluer les critères conduisant à l'apposition d'un pictogramme « Femmes enceintes » et à renforcer la compréhension globale du dispositif dans le but d'améliorer son impact et le rendre plus performant.

###### ◆ Composition du CST

Ce Comité est composé de 18 membres choisis en raison de leurs compétences dans différentes disciplines en lien avec la santé et la grossesse, ainsi que leur expertise en lien avec les patients et les usagers du système de santé. Une représentante de la DGS est également nommée membre du CST dans le cadre de ces travaux à titre d'observatrice.

L'ensemble des membres est nommé pour une période de 18 mois, entre Janvier 2023 et Juin 2024. La composition du CST est consultable sur le [site internet de l'ANSM](#).

## II. Méthodologie

En amont de la transmission de la mission de réévaluation du dispositif de pictogrammes « Femmes enceintes » à l'ANSM, la DGS a initié un état des lieux du dispositif actuel en consultant différentes parties prenantes. La complétion et la mise à jour de cet état des lieux a constitué le premier objectif et la première étape du CST, permettant, d'une part, de dresser la liste des difficultés associées au dispositif actuel, et d'autre part, d'identifier les potentiels axes d'amélioration de celui-ci.

Dans le cadre de la réalisation de cet état des lieux, plusieurs outils ont été mis en place par l'ANSM :

- Consultation de diverses parties prenantes par le biais d'auditions publiques, la mise en place d'un appel à contributions écrites et la réalisation d'une enquête d'opinion auprès de la population-cible ;
- Réalisation d'une analyse comparative internationale en vue de confronter différents retours d'expériences en lien avec l'utilisation de représentations figuratives sur des boîtes de médicaments.

### ◆ Auditions publiques

Plusieurs parties prenantes ont été choisies en collaboration avec les membres du CST pour être auditionnées (accessibles sur la chaîne YouTube de l'ANSM) :

- Mme M. Martin – Représentante de l'« Association des Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anticonvulsivant » (APESAC) et lanceuse d'alerte ([séance du 14 mars 2023](#) et [séance du 19 décembre 2023](#)) ;
- Mme C. Simonin – Représentante de l'association « France Assos Santé » (FAS) ([séance du 19 avril 2023](#)) ;
- Représentants de l'industrie pharmaceutique – M. T. Borel et Mme C.-L. Pastré (représentants du LEEM), Mme O. Chadefaux (représentante du GEMME), M. L. Besançon (représentant du NèreS) ) ([séance du 19 avril 2023](#)) ;
- Mme C. Siret – Représentante du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) ([séance du 19 avril 2023](#)) ;
- Mme C. Wolf-Thal, Mme E. Haro-Brunet et Mme F. Blanchet – Représentantes du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) ([séance du 23 mai 2023](#)) ;
- Mme E. Bleuzen-Her – Représentante du Collège National des Sages-Femmes de France (CNSF) ([séance du 23 mai 2023](#)).

### ◆ Appel à contributions écrites

68 entités ont été sélectionnées en collaboration avec les membres du CST pour être sollicitées dans le cadre d'un appel à contributions écrites. 34 entités distinctes ont apporté leur contribution. Les résultats ont été présentés lors de la [séance du 23 mai 2023](#).

### ◆ Enquête d'opinion

Une enquête d'opinion, mandatée par l'ANSM et conduite par l'institut d'opinion Viavoice, a été menée sur un échantillon de femmes représentatif de la population générale dans le but d'évaluer la notoriété, la compréhension, la perception et l'utilisation du dispositif actuel dans la population-cible. Les résultats ont été présentés lors de la [séance du 23 mai 2023](#).

### ◆ Analyse comparative internationale – Retours d'expériences étrangères

Trois pays ont été sollicités par l'ANSM (Etats Unis, Pays Bas, Belgique) pour partager leurs retours d'expériences en lien avec l'utilisation de représentations figuratives sur les boîtes de médicaments. Les discussions ont eu lieu lors de la [séance du 22 juin 2023](#).

### ◆ Sources complémentaires

D'autres sources ont contribué aux réflexions du CST tout au long de ses travaux :

- L'enquête « *Quel est le niveau de connaissance et de compréhension des femmes concernant les risques liés à la prise de médicament pendant la grossesse ?* » mandatée par le LEEM et menée par l'institut de sondage IPSOS (2019) ;
- L'enquête « *Quel impact des divers pictogrammes relatifs à la grossesse sur les boîtes de médicaments ?* » mandatée par l'APESAC et menée par l'institut de sondage IPSOS (2023) ;
- Les résultats intermédiaires de l'étude « *PICTOMAM* » conduite par l'équipe EPOPé (Épidémiologie obstétricale périnatale et pédiatrique) de l'Inserm (2024) ;
- L'intervention de Mme C. Allaire, experte en littératie en santé à Santé Publique France ;
- Données de la littérature :
  - Débora Bertrand, Isabelle Piedeloup, Salah Mattoug, Sophie Liabeuf, Valérie Gras-Champel, Évaluation et impact des pictogrammes « grossesse » apposés sur les conditionnements extérieurs des médicaments : enquête auprès de 281 femmes. *Therapies*. 2020; 75 (5), 449-458,
  - Bianchini BV, Curvello K, Giugliani C, da Silva Dal Pizzol T. Comprehension of Pictograms Demonstrating the Risk of Medication Use During Pregnancy: A Systematic Review. *Matern Child Health J*. 2022 Nov;26(11):2318-2338.
  - Mayhorn CB, Goldsworthy RC. 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. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009 Oct;85(10):864-71.

L'ANSM a organisé des focus group pour tester les premières propositions des membres du CST. Les résultats ont été présentés à la [séance du 19 décembre 2023](#) pour discussion et contribuer à la finalisation de l'avis.

---

## III. Avis du CST sur l'évolution du dispositif Pictogramme « Femme enceinte »

En préambule, les membres du CST indiquent que la mise en place de façon généralisée d'un dispositif de pictogramme « femme enceinte » sur le conditionnement extérieur des médicaments reste un dispositif unique et qu'aucun autre pays n'a, à ce jour, développé de dispositif équivalent. Les membres du CST se sont astreints à analyser différentes hypothèses d'évolution comme en témoignent les comptes rendus des séances accessibles sur le site internet de l'ANSM. L'avis est ainsi le consensus acquis au fil des séances et constitue un avis consultatif rendu à l'ANSM pour sa mission de réévaluation du dispositif.

### 1. Définitions de types et de niveaux de risque

Les membres du CST retiennent dans le nouveau dispositif **quatre types de risques pour le déroulement de la grossesse et l'enfant à naître** associés aux médicaments pris pendant la grossesse :

- Conservation des deux types de risques pris en compte dans le dispositif actuel (définition en annexe 1):
  - Le **risque malformatif (tératogène)**,
  - Le **risque fœtotoxique**.
- Auxquels s'ajoutent deux autres types de risques :
  - Le **risque de fausse couche** ;
  - Le **risque de trouble du neuro-développement**

- Ce nouveau dispositif prévoit qu'un médicament soit classé selon l'un des **quatre niveaux de risque, déterminés par les membres du CST**.
- Les membres du CST avaient souhaité fonder l'apposition du pictogramme sur la base des données de la littérature et de l'état des connaissances (l'état de l'art) actualisés au fil de l'eau. L'ANSM a précisé que les exigences réglementaires imposent que les informations figurant sur le conditionnement extérieur (dont le pictogramme) doivent être le reflet de la notice/du RCP. De plus, l'information produit (notice/RCP) intègre les conclusions de l'évaluation des données issues de l'état de connaissance sur un médicament. L'ANSM ajoute que l'utilisation d'autres canaux de communication pour informer sur le risque, dès qu'il est connu, permet de pallier le délai d'évaluation et de mise à jour des RCP/notices (séances du 14/01/2023, 19/04/2023, 06/06/2023).
- Le médicament est classé selon les quatre niveaux de risque suivants :
  - Niveau de risque « **avéré** » : Existence de preuves évidentes qu'un médicament est associé à une augmentation du type de risque ;
  - Niveau de risque « **suspecté** » : Existence de données cliniques (plusieurs cas pertinents ou études) suggérant un type de risque ;
  - Niveau de risque « **non déterminé** » : Peu de données cliniques existent ;
  - Niveau de risque « **non suggéré** » : différents niveaux de certitude atteints en clinique qui ne suggèrent pas l'existence d'un type de risque.

Les définitions précises de chaque niveau pour les différents types de risque qui ont été établies par le CST, sont disponibles en Annexe 2 de ce document.

## **2. Notions générales du nouveau dispositif pictogramme « Femme enceinte »**

- Le dispositif pictogramme « femme enceinte » doit répondre à un **dispositif d'information** sur le risque médicamenteux pendant la grossesse destiné à l'ensemble des usagers et plus particulièrement, aux femmes enceintes ou celles ayant un projet de grossesse + leurs partenaires ;
- Afin d'éviter une mauvaise interprétation due à une absence de pictogramme, **l'ensemble des spécialités commercialisées** sur le territoire français se verra apposer un pictogramme sur son conditionnement extérieur.
- Les **titulaires d'AMM** doivent être responsables de l'apposition du pictogramme et de son actualisation en fonction de l'avancée des connaissances (au même titre que la mise à jour des RCP), et l'**ANSM** est l'autorité de santé en charge de la validation des propositions formulées par les titulaires d'AMM ;
- Le pictogramme doit se présenter sous la forme d'un **visuel accompagné d'un texte informant du risque et d'une conduite à tenir adaptée**. Le pictogramme est accompagné d'un **référentiel visuel coloré** (annexe 3) constituant une échelle d'évaluation de la connaissance du risque pour le déroulement de la grossesse et pour l'enfant à naître et **permet aux usagers de situer le niveau de risque du médicament** ;
- L'identification de la **cible du risque (l'enfant à naître)** doit être possible à la fois dans le visuel et dans le texte ;
- **Le visuel doit représenter une femme enceinte avec un fœtus visible dans le ventre** (sous réserve de faisabilité et d'une visibilité suffisante), cet ensemble étant inscrit dans un triangle ;
  - Le pictogramme à apposer sur la boîte du médicament **correspond au niveau de risque le plus élevé décrit dans le RCP** de ce médicament.
  - Par souci de compréhension et de simplification pour les patientes, les pictogrammes retenus sont répartis en 3 catégories, permettant le classement des 4 niveaux de risques, suivant des éléments scientifiques.
  - Concernant les cas où un risque est spécifiquement associé à un ou plusieurs trimestres de grossesse, le pictogramme doit afficher un risque global et par conséquent, ne précisera pas le(s) trimestre(s) concerné(s) par le risque dans le dispositif afin de ne pas complexifier le message ;
  - L'introduction dans le futur décret d'une notion de taille minimale (au niveau du visuel et du texte) afin d'assurer la visibilité et la lisibilité de l'ensemble des éléments du pictogramme ;

- La promotion dans le dispositif de l'**échange avec un professionnel de santé** est indispensable afin que cela devienne le réflexe privilégié.

### **3. Précisions sur la représentation du pictogramme**

Les membres du CST approuvent :

- La **précision de la cible du risque** (*i.e. l'enfant à naître*) dans la phrase-type d'information sur le risque ;
- L'introduction de la **notion de désir de grossesse** en complément de la notion de grossesse dans la phrase-type d'accompagnement sur la conduite à tenir ;
- Expliciter dans la conduite à tenir **que la femme peut faire appel à n'importe quel professionnel de santé** pour obtenir des précisions et conseils. Ceci permet de privilégier les professionnels de santé de proximité (par exemple, « pharmacien, sage-femme, médecin »).

La représentation du pictogramme se fait selon 3 niveaux de couleurs distincts dans l'ordre croissant de risque: Bleu, Orange et Rouge.

#### **1) Niveau Rouge = Risque établi**

Tous médicaments répondant à la définition du risque avéré pour chaque type de risque (tératogène, foetotoxique, fausse couche, troubles du neurodéveloppement-).

Information sur le risque : « un risque existe pour votre enfant à naître »

*La conduite à tenir doit comporter une mention avec une incitation à un avis médical obligatoire avant la prise du traitement (ex : « Grossesse, désir de grossesse : la prise de médicament nécessite obligatoirement un avis médical »)*

#### **Notion d'interdiction de prise de médicament**

Elle concerne les médicaments comportant une contre-indication stricte appartenant au niveau de risque avéré. Le principe d'apposition reposera sur une **liste de médicaments** établie par l'ANSM. Cette notion ne sera visible que sur les médicaments concernés.

La représentation ne figurera pas dans le référentiel visuel coloré des 3 autres pictogrammes et sera identifiable par une conduite à tenir spécifique et éventuellement d'une couleur dédiée (noir/violet).

Pour ces médicaments retenus, l'arrêt spontané du médicament ou le renoncement à la prise doivent constituer la conduite à adopter en raison d'une balance bénéfique/risque systématiquement négative en cas de grossesse.

Le texte associé constitue clairement une interdiction de prise ou conduit à l'arrêt immédiat du médicament en cas de grossesse

#### **2) Niveau Orange = Risque suspecté**

Tous médicaments répondant à la définition type de risque tératogène, foetotoxique, fausse couche, troubles du neurodéveloppement- :

- a. Du risque suspecté
- b. Du risque non déterminé et les données animales (études de reprotoxicité) mettent en évidence un risque

*Et pour le risque tératogène : Nombre de grossesses exposées prospectives premier trimestre < 300 avec les données animales (études de reprotoxicité) mettant en évidence un risque (ou études animales insuffisantes pour conclure)*

Information sur le risque : un risque est suspecté pour votre enfant à naître »

*une conduite à tenir avec une notion de discussion avec un professionnel de santé avant toute prise de médicament (ex Grossesse, désir de grossesse : avant toute prise de ce médicament, demandez l'avis à votre pharmacien, sage-femme ou médecin ».*

### 3) **Niveau bleu = Risque peu probable**

Tous médicaments répondant à la définition pour les types de risque tératogène, foetotoxique, fausse couche, troubles du neurodéveloppement- :

- a. Du risque non déterminé et les données animales (études de reprotoxicité) ne mettent pas en évidence un risque
- b. Du risque non suggéré

*Et pour le risque tératogène :*

*Nombre de grossesses exposées prospectives premier trimestre < 300 avec les données animales (études de reprotoxicité) ne mettant pas en évidence un risque ou nombre de grossesses exposées prospectives premier trimestre supérieur à 300 quelques soient les données animales.*

Information sur le risque: « un risque est peu probable pour votre enfant à naître »  
*une conduite à tenir avec une notion de discussion avec un professionnel de santé.*

À titre d'exemple, le CST approuve également les propositions suivantes :

- Une **mise en évidence de la section** du référentiel visuel coloré concernée par le médicament (par exemple : à l'aide du positionnement d'un curseur ou par agrandissement de la section).
- L'adaptation de la couleur du triangle avec la femme enceinte en fonction de la **couleur figurant sur le référentiel visuel coloré** (en lien avec le niveau de risque retenu pour le médicament) ;
- La **représentation d'un lien direct** (par exemple sous forme d'une flèche) entre le visuel du pictogramme et la section concernée figurant sur le référentiel coloré.

Il est entendu par l'ensemble des membres du CST que ces propositions concernant la représentation du pictogramme doivent être consolidées par des experts en communication puis que le nouveau dispositif soit évalué en termes de compréhension par les usagers. En effet les membres estiment que les difficultés de compréhension du dispositif actuel sont notamment liées à l'absence d'évaluation *a priori* de leur compréhensibilité et, il leur est important de ne pas tomber une nouvelle fois dans cet écueil.

## **Accompagnement lors de la mise en œuvre du dispositif**

---

Les membres recommandent que la mise en œuvre effective du nouveau dispositif soit accompagnée d'une campagne d'information et de sensibilisation destinée au grand public et aux professionnels de santé, afin d'assurer un accompagnement et une pédagogie suffisants pour renforcer la compréhension du dispositif et sécuriser son utilisation. Les membres proposent par ailleurs un renforcement de l'information au sein de la médecine scolaire et une systématisation des consultations pré-conceptionnelles dans le cadre d'une éducation au système de santé et au bon usage des médicaments, notamment dans un contexte de grossesse ou de désir de grossesse. Enfin, les membres indiquent que le pictogramme est un dispositif qui doit être accompagné d'un ensemble de mesure et d'information sur l'usage du médicament en cas de grossesse (ou projet de grossesse).

## **Annexe 1 : Définitions des types de risque**

**Risque malformatif (téatogène)** : correspond à la survenue de malformations chez l'embryon lors de son développement *in utero* liés aux expositions en début de grossesse (la période pendant laquelle le risque est maximal correspond au premier trimestre de la grossesse) ;

**Risque foetotoxique** : correspond à un retentissement fœtal à type d'atteinte de la croissance, de la maturation histologique ou de la fonction des organes en place (la période pendant laquelle le risque est maximal débute au deuxième trimestre de la grossesse) ;

**Risque de fausse couche** : correspond à un avortement spontané survenant avant la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse (ou 22 semaines d'aménorrhée) ;

**Risque de trouble du neuro-développement** : correspond à des effets diagnostiqués chez l'enfant à distance de la naissance (p. ex., troubles cognitifs, troubles du comportement, troubles survenant à la seconde génération...). Ce risque concerne toute la grossesse (quel que soit le trimestre).

## Annexe 2 : Définitions des niveaux de risque

**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).

Quatre situations / cas de figure peuvent se dégager :

- Les données sont très limitées chez l'Homme (moins de 300 grossesses exposées au 1<sup>er</sup> trimestre, quelle que soit la nature de ces données) et un risque malformatif a été mis en évidence dans les études de reprotoxicité chez l'animal ou celles-ci sont insuffisantes pour conclure ;

- Les données sont très limitées chez l'Homme (moins de 300 grossesses exposées au 1<sup>er</sup> trimestre, quelle que soit la nature de ces données) et les études de reprotoxicité chez l'animal n'ont pas mis en évidence de risque malformatif ;
- Les données sont limitées chez l'Homme (au moins 300 et moins de 1000 grossesses exposées au 1<sup>er</sup> trimestre, quelle que soit la nature de ces données) et un risque malformatif a été mis en évidence dans les études de reprotoxicité chez l'animal ou celles-ci sont insuffisantes pour conclure ;
- Les données sont limitées chez l'Homme (au moins 300 et moins 1000 grossesses exposées au 1<sup>er</sup> trimestre, quelle que soit la nature de ces données) 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 ou celles-ci sont insuffisantes pour conclure ;

- 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 un risque de 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 un risque de 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 embryofœtotoxique a été mis en évidence dans les études de reprotoxicité chez l'animal ou celles-ci sont insuffisantes pour conclure ;
- Les données sont limitées chez l'Homme et les études de reprotoxicité chez l'animal n'ont pas mis en évidence de risque embryofœtotoxique ».

### 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 ou celles-ci sont insuffisantes pour conclure ;
- 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 ».

**Annexe 3 : Proposition de représentation des pictogrammes selon le niveau de risque**

