
Pictogrammes « Grossesse » sur les conditionnements de médicaments : une intention louable, des conséquences incertaines

Dr Elisabeth Elefant

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Académie Nationale de Pharmacie – Séance du 15 mai 2019

Suites de « l'affaire Dépakine® »

- **Décret du 14 avril 2017 et deux arrêtés (5 mai 2017 et 9 août 2017)***
- Imposent **depuis le 17 octobre 2017** aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché, d'apposer un pictogramme spécifique sur le conditionnement extérieur des médicaments **tératogènes ou fœtotoxiques**.
- Deux pictogrammes principaux sont prévus :

* - Décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits.
- Arrêtés du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits.
- Arrêté du 9 août 2017 modifiant l'arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits.

Article 1



- **Produits visés :**

- Effet tératogène ou foetotoxique mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)
- « Nécessitant que les patientes soient informées pour ne pas utiliser ces médicaments ou produits, avant ou pendant la grossesse, **sauf en l'absence d'alternative thérapeutique** »

- **Personnes concernées :**

- L'adolescente ou la femme en âge de procréer, et sans contraception efficace
- La femme enceinte
- La femme enceinte à compter du [X]^e mois de grossesse (*lorsque la mise en garde porte sur une période précise de la grossesse*)



- **Produits visés :**

- Effet tératogène ou fœtotoxique mentionné dans le RCP
- « Nécessitant que les patientes soient informées pour ne pas utiliser ces médicaments ou produits, avant ou pendant la grossesse, **même en l'absence d'alternative thérapeutique** »

- **Personnes concernées :**

- L'adolescente ou la femme en âge de procréer, et sans contraception efficace
- La femme enceinte
- La femme enceinte à compter du [X]^e mois de grossesse (*lorsque la mise en garde porte sur une période précise de la grossesse*)

Substances à risque tératogène ou fœtotoxique avéré chez l'humain à ce jour



≈ 10% des spécialités

- **Tératogènes**

- Une **quinzaine** de substances (en dehors de la chimiothérapie antimétabolique) :
 - Thalidomide, isotrétinoïne, acide valproïque, mycophénolate...

- **Fœtotoxiques**

- Une **quarantaine** de substances:
 - AINS
 - Inhibiteurs enzymes de conversion, antagonistes de l'angiotensine II

Pourcentage de molécules concernées par le décret et ses arrêtés

 **XXX + GROSSESSE = INTERDIT**

Ne pas utiliser chez *[mentionner les personnes concernées]*

 **XXX + GROSSESSE = DANGER**

Ne pas utiliser chez *[mentionner les personnes concernées]*, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique

60 à 70% des spécialités sur le marché

Textes manquent de précision et introduisent des confusions (1)

- **Pas de distinction entre les effets chez l'humain et chez l'animal**
 - Il n'est pas spécifié si la notion de tératogénèse ou de fœtotoxicité doit être fondée sur des données humaines, ou si seuls les résultats des études de toxicité pré-AMM chez l'animal suffisent pour apposer un pictogramme.
 - La prédictivité qualitative (sévérité) et quantitative (fréquence) pour l'humain des résultats expérimentaux est très faible dans ce domaine et n'est pas garante d'effets similaires chez l'humain.

Textes manquent de précision et introduisent des confusions (2)

- **Pas de ligne de partage entre des toxicités humaines avérées et celles qui sont évoquées mais non confirmées ; ni sur leur gravité et/ou leur réversibilité**
 - Avant de disposer d'un niveau de preuve d'un effet tératogène ou fœtotoxique chez l'humain, les données contradictoires sont très fréquentes.
 - Des résultats cliniques positifs de faible amplitude (en particulier pour la tératogénèse) sont très nombreux dans la littérature, et régulièrement démentis ultérieurement.
 - Beaucoup d'effets fœtaux et néonataux en particulier sont réversibles et de faible sévérité.

Textes manquent de précision et introduisent des confusions (3)

- **Aucune recommandation sur laquelle baser les choix d'alternative thérapeutique n'est fournie**
 - Ceci est laissé à l'appréciation des firmes, que des stratégies thérapeutiques aient été produites ou non par les professionnels de santé.
 - Les sociétés savantes n'ont pas été consultées en amont.
- **L'Ansm ne fournit aucune liste**
 - Les firmes lui transmettent leurs pictogrammes pour information.



Perception d'une différence entre les pictogrammes ?







 **XXX + GROSSESSE**
=
INTERDIT



 **XXX + GROSSESSE =**
DANGER

Conséquences

- L'apposition du pictogramme est donc confiée aux firmes, sur la base d'éléments figurant déjà dans les AMM et les notices, sans modalités d'application pertinentes, claires, homogènes et scientifiques.
- 10% des spécialités relèvent à juste titre d'un pictogramme « Interdit ». 
- 50 à 60% des spécialités auront un pictogramme « Danger » 
- **60 à 70% des spécialités auront donc un pictogramme**  

Premiers exemples



 **XXX + GROSSESSE = DANGER**

Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées], sauf en l'absence d'alternative thérapeutique



**Azathioprine:
Imurel® et
génériques**

Imurel® et Mylan

 **XXX + GROSSESSE = INTERDIT**

Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées]

EG Labo et Téva Santé

 **XXX + GROSSESSE = DANGER**

Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées], sauf en l'absence d'alternative thérapeutique

Position de l'Académie Nationale de Médecine

- **L'Académie nationale de médecine considère qu'en l'état ces dispositions sont susceptibles d'avoir des effets préjudiciables et contreproductifs :**
 - Une **vague d'inquiétude infondée**, puisque ce sont 60 à 70% des spécialités qui seront concernées au lieu de 10%;
 - Un **bruit de fond** qui ne permettra pas de claire distinction entre les niveaux de risque des substances et diluera l'objectif initial;
 - Une **perte de chances** pour les patientes qui pourraient préférer s'abstenir de tout traitement, même indispensable;
 - Une situation **difficile à gérer pour les professionnels de santé**, dans l'obligation d'expliquer aux patientes les motifs des pictogrammes, **sans concertation préalable** avec les sociétés savantes et professionnelles et sans communication sur le fond;
 - Une source inutile de **répercussions médico-légales**;
 - La **libre décision laissée aux firmes pharmaceutiques** d'apposer le pictogramme de leur choix, quelle que soit la nature des éléments présents dans le RCP, leur gravité, leur extrapolabilité à l'humain et les alternatives disponibles;
 - In fine, un **report de la responsabilité** du choix thérapeutique sur les patientes à partir des pictogrammes apposés.

Recommandations de l'Académie Nationale de Médecine

Pictogrammes « Grossesse » sur les conditionnements de médicaments : une intention louable, des conséquences incertaines

- **A la lumière de ces éléments, il semble justifié de redéfinir le périmètre du décret afin d'en conserver l'intention initiale:**
 - 1) seules les substances **ayant fait la preuve** de leur effet délétère pour la grossesse humaine devraient être visées par une action de communication de cette nature, avec apposition d'un pictogramme « **Interdit** »
 - 2) pour **les autres substances, aucun pictogramme** ne devrait être apposé: des échanges entre prescripteurs, pharmaciens et patientes sur la base des informations médicales disponibles et de la notice des conditionnements devraient suffire, évitant de surcroît des effets d'alerte inutiles et contre-productifs.
- <http://www.academie-medecine.fr/pictogrammes-grossesse-sur-les-conditionnements-de-medicaments-une-intention-louable-des-consequences-incertaines/>