

Numéro unique de document : GT192016043
Date document : 22/11/2016
Direction de la Surveillance
Pôle : Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Personne responsable de l'instance : Dr P. Maison

Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement GT19201604

Séance du 17 Novembre 2016 de 09h00 à 12h en salle 2

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
MEMBRES DE L'INSTANCE				
Marianne BENOIT TRUONG CANH	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Nathalie BERNARD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sylvain BOUQUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Bérénice DORAY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Elisabeth ELEFANT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie GAUTIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie GIL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne-Pierre JONVILLE BERA	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Isabelle LACROIX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Guy MAZUÉ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marc NAETT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie-André THOMPSON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Paul VERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)				
Patrick MAISON	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Céline MOUNIER	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Rym YODARENE	Evaluateur - Secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cyndie PICOT	Evaluateur - Secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)				
Catherine DEGUINES	Chef de produit	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Céline DRUET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Augusto FERNANDEZ		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Muriel ECHEMANN		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Carole EHRHARDT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Mélanie LEPLAY		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Programme de séance

	Sujets abordés	Action : mentionner pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Adoption
1.2	Adoption du Compte rendu Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement N° 19201603	Adoption
2.	Dossiers thématiques	
	Saisine du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé : liste des médicaments ou produits présentant un effet tératogène et foetotoxique	
3.	Dossiers Produits – Substances (National et Européen)	
3.1	Phénytoïne/Fosphénytoïne	Adoption
3.2	Hydroxyzine	Adoption
3.3	Metformine	Adoption
4.	Dossiers Produits – Substances (Européen)	
5.	Tour de table	

AMM	Autorisation de mise sur le marché
EFEMERIS	Évaluation chez la Femme Enceinte des Médicaments et de leurs RISques
EPAR	Rapport européen public d'évaluation (pour <i>European public assessment report</i>)
EURAP	International Registry of antiepileptic Drugs and Pregnancy
GT	Groupe de travail
IVG	Interruption volontaire de grossesse
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SGA	Petit pour l'âge gestationnel (pour <i>Small for gestational age</i>)

1. Introduction

1.1 Adoption de l'ordre du jour

1.2 Adoption du compte rendu du Groupe de Travail (GT) Reproduction, Grossesse et Allaitement <N° 19201603>

Le compte rendu est adopté à l'unanimité, sous réserve d'apporter les modifications de forme mentionnées par les membres et d'ajouter l'utilisation de la primidone qui avait été évoquée en séance lors du GT n°19201604.

1.3 Liens d'intérêt

Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié.

3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

3.1 Phénytoïne/Fosphénytoïne

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	ALKOPHARMA, KEOCYT, PFIZER PFIZER HOLDING France

Présentation de la problématique

Suite à des difficultés de transport, l'heure de début de séance a été retardée et l'ordre du jour a dû être modifié en conséquence. Le sujet « Phénytoïne et fosphénytoïne » est renvoyé à une séance ultérieure.

3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

3.2 Hydroxyzine

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	ARROW GENERIQUES, BIOGARAN, CRISTERS, EG LABO, EUROGENERICS, RENAUDIN, MYLAN, SANDOZ, SANOFI AVENTIS, TEVA, UCB PHARMA

Présentation de la problématique

Contexte

La problématique concernait la possibilité de l'utilisation de l'hydroxyzine au cours de la grossesse et de l'allaitement. Le dernier rapport périodique de sécurité du laboratoire commercialisant le princeps mentionnait une contre-indication au cours de la grossesse dans certains pays européens.

L'hydroxyzine, dérivée des pipérazine, est un anti-H1 de 1ère génération ayant des indications dans l'allergie et dans les manifestations mineures d'anxiété. La demi-vie chez l'adulte est de 14 heures et son métabolite majeur est la cétirizine. Récemment, la posologie maximale journalière recommandée a été diminuée à 100 mg/j en raison du risque d'allongement du QT.

Les données animales sont anciennes mais ont montré, chez les rongeurs, des augmentations de malformations squelettiques et oro-faciales et quelques cas de micromélie pour des doses de 8-25 fois la RHD (Recommended Human Dose) (King et Howell, 1966).

Il n'y a pas de donnée sur le passage placentaire de l'hydroxyzine mais il est probable étant donné son poids moléculaire.

Données de la littérature

Parmi 20 études : 12 sont spécifiques à l'hydroxyzine dont 3 portant sur son utilisation pendant le travail et 3 évoquant de possibles manifestations néonatales de type clonies majoritairement. Huit autres études concernaient plusieurs antihistaminiques incluant l'hydroxyzine ou la cétirizine.

Dans ces études, 1047 grossesses exposées au 1er trimestre ont été rapportées dont 140 grossesses suivies prospectivement. L'analyse de ces données n'a pas retrouvé d'augmentation du risque global ni spécifique de malformation.

Données du laboratoire

Les données du laboratoire indiquent 130 cas prospectifs avec 41 issues de grossesse connues mais les cas étaient peu précis. Sur ces données, on ne peut pas conclure sur l'augmentation du risque malformatif.

Concernant les manifestations néonatales, il n'est pas possible de conclure. En effet, bien qu'il soit attendu des effets neurologiques, gastro-intestinaux ou cardiaques dus aux propriétés sédatives et anticholinergiques, la présence de traitements concomitants agissant sur le système nerveux central ne permet pas d'incriminer spécifiquement l'hydroxyzine.

Le laboratoire rapporte dans son document interne une toxicité sur la reproduction, un passage placentaire entraînant des concentrations fœtales supérieures aux concentrations maternelles. Aucune publication, référence ou étude n'a permis de vérifier cette information. De plus, il précise qu'il n'y a pas de données épidémiologiques pertinentes sur l'exposition à l'hydroxyzine au cours de la grossesse, ce qui justifiait la contre-indication au cours de la grossesse.

Données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)

Les cas de la BNPV retrouvent 53 cas d'exposition au 1er trimestre. Les issues sont : 6 avortements spontanés, 2 morts fœtales *in utero* (MFIU), 1 enfant mort-né, 3 interruptions médicales de grossesse (IMG) (2 cas de trisomie 21 et 1 cas avec malformations d'Arnold Chiari, pied bot et spina bifida), 41 naissances d'enfants vivants.

Parmi les 41 naissances vivantes, on retrouvait 2 cas de retards de croissance *in utero*, 1 cas d'hématome rétro-placentaire, 19 cas de manifestations néonatales dont des trémulations dans 7 cas mais l'hydroxyzine était le seul médicament dans un cas uniquement (l'enfant a présenté sédation, cris anormaux, difficultés d'alimentation, constipation).

19 cas de malformations étaient retrouvés dont 6 cas de cardiomyopathies et 3 d'anomalies des membres (malposition d'un membre inférieur, agénésie d'une main (la chronologie de prise du médicament ne correspondait pas), ectrodactylie avec antécédents familiaux).

Données Terappel

496 cas d'exposition avec issue connue, dont 228 cas prospectifs d'exposition au 1^{er} trimestre, avec 16 avortements spontanés, 9 IMG (2 pour pathologie maternelle, 3 cas d'anomalies génétiques et 4 malformations congénitales sans

profil malformatif spécifique), 3 MFIU, 200 naissances d'enfants vivants dont 9 cas d'anomalies (6 cas d'anomalies majeures). Aucun signal particulier n'est retrouvé à partir des cas issus de la base Terappel.

Les cas de manifestations néonatales concernent dans la quasi-totalité des co-expositions médicamenteuses, avec difficultés pour conclure à l'imputabilité de l'hydroxyzine.

Allaitement

Il n'y a pas de donnée précise sur le passage dans le lait, pas de dosage fait chez l'enfant. Une étude faite sur les données de la BNPV (Soussan *et al.*, 2014) rapportait 174 effets indésirables *via* l'allaitement. L'hydroxyzine était retrouvée responsable d'effets indésirables (sédation, excitation, malaise avec bradycardie et cyanose, effets gastro-intestinaux dont constipation) chez 8 enfants, dont la moitié était des effets graves.

Conclusions

Au total, 395 grossesses suivies en prospectif avec une exposition au 1^{er} trimestre, soit des données modérées, n'ont pas permis de mettre en évidence une augmentation du risque malformatif. On retrouve cependant des manifestations néonatales de type clonies attendues au vu des propriétés pharmacologiques de l'hydroxyzine, mais les cas sont difficilement interprétables au vu des fréquentes co-expositions, notamment à des psychotropes.

Références bibliographiques

King CT, Howell J. 1966. Teratogenic effect of buclizine and hydroxyzine in the rat and chlorcyclizine in the mouse. *Am J Obstet Gynecol.*, 95(1):109-111.

Soussan C, Gouraud A, Portolan G, Jean-Pastor MJ, Pecriaux C, Montastruc JL, *et al.*, 2014. Drug-induced adverse reactions via breastfeeding: a descriptive study in the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol.*, 70(11):1361-1366.

Avis du groupe de travail (GT)

Le nombre d'issues de grossesses connues exposées au 1^{er} trimestre est relativement important. Par contre, il y a trop peu de données sur le passage de la substance dans le lait maternel.

Les cas de clonies néonatales ne sont pas suffisamment documentés et ne permettent pas de savoir s'il s'agit de clonies faisant suite à un syndrome de sevrage ou si elles sont isolées. Il est rappelé qu'il existe des clonies qui ne sont pas pathologiques.

Il est souhaitable que le laboratoire continue de suivre les cas de grossesse et d'allaitement en les documentant le mieux possible.

Questions posées	<ul style="list-style-type: none">- Une contre-indication à l'utilisation de l'hydroxyzine au cours de la grossesse est-elle justifiée ?- Une contre-indication à l'utilisation de l'hydroxyzine au cours de l'allaitement est-elle justifiée ?- Les informations présentes dans le RCP sur les effets néonataux sont-elles suffisantes ?
-------------------------	---

Avis relatif aux questions posées

1- Une contre-indication à l'utilisation de l'hydroxyzine au cours de la grossesse est-elle justifiée ?

Avis majoritaires **Non à l'unanimité (6 présents votants)**

Avis minoritaires

2- Une contre-indication à l'utilisation de l'hydroxyzine au cours de l'allaitement est-elle justifiée ?

Avis majoritaires **Non à l'unanimité (6 présents votants)**
Le groupe estime que l'information dans le RCP concernant l'allaitement est suffisante.

Avis minoritaires

3- Les informations présentes dans le RCP sur les effets néonataux sont-elles suffisantes ?

Avis majoritaires **Oui à l'unanimité (6 présents votants)**

Avis minoritaires

3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

3.3 Metformine

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	ARROW GENERIQUES, ASTRA ZENECA, BIOGARAN, BOEHRINGER INGELHEIM, CRISTERS, EG LABO, EVOLUPHARM, JANSSEN CILAG, ALTER, MERCK SANTE, MSD, MYLAN, NOVARTIS, PFIZER, RANBAXY, RATIOPHARM, ROSEMON, SANDOZ, SANOFI AVENTIS, TAKEDA, TEVA, TORRENT, ZYDUS

Présentation de la problématique

Contexte

La metformine, mise sur le marché en 1959, réduit la production hépatique de glucose, augmente la sensibilité à l'insuline et retarde l'absorption intestinale du glucose.

Elle est utilisée en monothérapie et en association, en Europe, dans le traitement du diabète de type II, et hors Europe dans le traitement du pré-diabète. En France, son utilisation n'est pas recommandée au cours de la grossesse. Récemment, l'American Diabetes Association a émis des recommandations pour son utilisation dans le traitement du diabète gestationnel.

L'évaluation des derniers rapports périodiques de sécurité, couvrant la période 2012-2015, a identifié une augmentation de trois fois des cas d'exposition au cours de la grossesse et une augmentation des signalements d'issues défavorable de grossesse (anomalies cardiaques, fausses couches spontanées).

Suite à ces observations, une revue des données de sécurité de l'utilisation de la metformine au cours de la grossesse a été demandée au laboratoire commercialisant le princeps. Ces données ont été soumises au cours de l'été 2016 et ont été revues par 3 experts du groupe de travail Reproduction Grossesse Allaitement.

Revue des données

Le diabète gestationnel concerne 10-20 % des grossesses et on note une utilisation hors AMM accrue de la metformine dans cette indication. De plus, de nombreuses publications indiquent que la metformine dans le traitement du syndrome des ovaires polykystiques (PCOS) diminue le risque d'avortement précoce et prévient le diabète gestationnel.

La revue de la littérature transmise par le laboratoire reprend les données animales, très limitées, qui ne mettent pas en évidence d'effet tératogène majeur. Cette revue confirme le passage placentaire avec exposition fœtale mais il n'y a pas de donnée sur l'exposition au cours du 1er trimestre de la grossesse.

D'autres publications récentes dont plusieurs méta-analyses, publiées en 2014 et 2015, ne montrent pas d'augmentation significative du risque malformatif. Par contre, une étude de population cas-témoins montre une augmentation des anomalies des membres chez des enfants dont les mères avaient été exposées à la metformine dans le cadre de troubles de la fertilité.

La revue des cas, enregistrés jusqu'au 22 septembre 2016 dans la base nationale de pharmacovigilance, a retrouvé 40 cas dont 22 cas d'exposition au cours du 1er trimestre. L'indication majoritaire était le diabète de type 2. Pour beaucoup de ces cas, on retrouvait des associations avec d'autres antidiabétiques. La majorité des malformations concernaient le cœur, le système nerveux central, le squelette, le système uro-génital. Ces malformations sont fréquemment retrouvées chez des enfants nés de mères diabétiques.

La revue des cas, enregistrés jusqu'au 29 février 2016, fournie par le laboratoire a retrouvé 580 cas incluant 439 mères et 114 cas enfants. Après suppression des cas doublons et des cas issus de la littérature, 307 cas ont été analysés. 150 cas ne donnaient pas d'information sur l'issue de grossesse. 70 cas concernaient des issues de grossesse sans effet et 80 cas présentaient des issues de grossesse avec des malformations entrant dans le tableau typique des malformations dues au diabète chez la mère.

Avis du groupe de travail (GT)

Le bénéfice de la metformine est rapporté unanimement puisqu'elle permet un meilleur contrôle glycémique au cours de la grossesse pour diminuer les effets délétères du diabète. Dans les données revues, la metformine entraîne moins d'épisodes hypoglycémiques que l'insuline, moins de prise de poids de la mère et du fœtus. Cependant, il existerait un effet direct de la metformine sur l'induction du travail, entraînant son commencement prématuré. Cet effet n'est pas clairement démontré et il serait sans conséquence délétère sur l'enfant.

La difficulté concernant l'évaluation du risque tératogène de la metformine est notamment liée au fait que l'hyperglycémie est une cause de malformations et de complications chez l'enfant à naître. Pour affiner l'analyse, des études comparatives avec le glibenclamide seraient nécessaires.

L'analyse des cas de la BNPV indique que les mères présentaient des profils à risque : obésité, diabète sévère nécessitant souvent plusieurs lignes de traitements, diabète déséquilibré.

Une étude prospective européenne du réseau ENTIS a analysé les issues de grossesse suite à l'exposition *in utero* à la metformine *versus* un groupe témoin. Cette étude montre un risque accru de malformations dans le groupe de patientes traitées par metformine, néanmoins cette augmentation du risque disparaît après ajustement sur les facteurs confondants tels que le diabète pré-gestationnel, l'IMC, l'hypertension maternelle notamment (ORa : 0,97 ; IC95% : 0,27 - 3,14), montrant le rôle majeur du diabète dans la survenue des malformations.

Dans l'indication ovaires polykystiques il existe généralement des troubles métaboliques à l'origine d'un déséquilibre de la glycémie, exposant à un risque comparable à celui des patientes diabétiques. On retrouve cependant, moins de fausses couches chez les patientes traitées par metformine au 1^{er} trimestre pour un syndrome des ovaires polykystiques. Le taux de fausses couches chez les femmes avec PCOS est plus important que celui dans la population générale, ce qui pourrait expliquer l'augmentation retrouvée.

L'augmentation des cas d'issues défavorables de grossesses rapportés avec la metformine correspond à la publication des recommandations de 2011 indiquant que la metformine peut être utilisée au cours de la grossesse. Le profil malformatif, notamment du point de vue cardio-vasculaire, correspond à celui du diabète déséquilibré.

Concernant les malformations des membres, les publications concernent trop peu d'effectifs pour pouvoir conclure. Peu de détails étaient donnés sur la nature exacte des anomalies des membres. Ce type d'anomalies se retrouve dans le tableau des malformations du diabète déséquilibré.

La population traitée dans le cadre du syndrome des ovaires polykystiques est différente de celle traitée dans le cadre du diabète. Les femmes présentant un PCOS sont traitées en début de grossesse pendant une durée de 8 semaines alors que le traitement du diabète gestationnel débute aux environs de 26 semaines de grossesse.

Ainsi, en l'état actuel des connaissances, les données disponibles ne permettent pas de caractériser le risque malformatif lié à la metformine, notamment en raison de l'absence de prise en compte, dans la plupart des études disponibles, du contrôle du diabète (par mesure de l'hémoglobine glyquée), ce qui limite largement leur interprétation.

D'autre part, les membres du GT préconisent la sollicitation de l'avis d'un diabétologue.

Questions posées	<ul style="list-style-type: none"> - La metformine présente-elle un intérêt dans le traitement du diabète gestationnel et du syndrome des ovaires polykystiques ? Sur la base des données de la littérature et de la revue des cas, existe-t-il une démonstration de l'augmentation du risque des malformations ? - Sur la base des données de la littérature et de la revue des cas, dans le contexte de l'utilisation de la metformine dans le traitement des ovaires polykystiques, existe-t-il une démonstration de l'augmentation du risque de malformations cardiaques, des avortements spontanés, des autres malformations - Faut-il étendre l'analyse aux 185 autres cas rapportés par les autres laboratoires commercialisant la metformine sur la période 2012-2015 ? - Des mesures additionnelles de pharmacovigilance sont-elles nécessaires pour le suivi des cas d'exposition au cours de la grossesse ?
-------------------------	--

Avis relatif aux questions posées

1- La metformine présente-elle un intérêt dans le traitement du diabète gestationnel et du syndrome des ovaires polykystiques ?

<i>Avis majoritaires</i>	Sur la base les données fournies, la metformine apparaît être une alternative intéressante à proposer dans le cadre du traitement du diabète gestationnel comme le suggèrent les Guidelines de l'ADA (American Diabetes Association). Les experts précisent que le risque de cette utilisation au cours de la grossesse a été évalué indépendamment de l'indication.
--------------------------	---

Avis minoritaires

2- Sur la base des données de la littérature et de la revue des cas, existe-t-il une démonstration de l'augmentation du risque des malformations ?

<i>Avis majoritaires</i>	Non à l'unanimité (8 présents votants) Les experts précisent que le risque de cette utilisation au cours de la grossesse a été évalué indépendamment de l'indication.
--------------------------	---

Avis minoritaires

3- Sur la base des données de la littérature et de la revue des cas, dans le contexte de l'utilisation de la metformine dans le traitement des ovaires polykystiques, existe-t-il une démonstration de l'augmentation du risque de malformations cardiaques, des avortements spontanés, des autres malformations ?

<i>Avis majoritaires</i>	Abstention à l'unanimité (8 présents votants) Le risque étant évalué sur l'ensemble des données comprenant toutes les indications, il n'est pas possible d'évaluer le risque individuel pour chaque indication. Dans le suivi, il faudrait pouvoir mieux différencier les 2 indications PCOS et diabète pour pouvoir déterminer s'il existe un risque inhérent à l'indication.
--------------------------	---

<i>Avis minoritaires</i>	
4- Faut-il étendre l'analyse aux 185 autres cas rapportés par les autres laboratoires commercialisant la metformine sur la période 2012-2015 ?	
<i>Avis majoritaires</i>	Non à l'unanimité (7 présents votants) Au vu de la faible qualité des cas laboratoire (pas de données sur l'indication, la période d'exposition, sur les traitements concomitants, sur les facteurs confondants...), il est peu probable qu'une nouvelle analyse apporte de nouvelles informations.
<i>Avis minoritaires</i>	
5- Des mesures additionnelles de pharmacovigilance sont-elles nécessaires pour le suivi des cas d'exposition au cours de la grossesse ?	
<i>Avis majoritaires</i>	Oui à l'unanimité. (7 présents votants) Il est nécessaire que les cas de grossesse mentionnent l'indication, la durée et la période d'exposition au cours de la grossesse, l'équilibre du diabète (Taux d'Hb1Ac).
<i>Avis minoritaires</i>	

3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

3.4 Saisine du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé : liste des médicaments ou produits présentant un effet tératogène et fœtotoxique

Dossier Thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	

Présentation de la problématique

L'ANSM a fait l'objet d'une saisine du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé en vue d'établir une liste de médicaments ayant un caractère tératogène ou fœtotoxique. Cette liste aura pour vocation à être rendue accessible et fait suite à la mise en œuvre du pictogramme permettant d'alerter les femmes sur les risques en cas de grossesse. L'avis du groupe est donc demandé sur la méthodologie à suivre et les limites inhérentes. Il est proposé que l'ANSM prenne en compte les travaux antérieurs réalisés pour l'EFS (Etablissement français du sang).

Avis du groupe de travail (GT)

Les membres du groupe de travail ont émis de nombreuses réserves à l'établissement d'une telle liste :

- Sa publication devra impérativement être accompagnée d'explications et de mises en garde, notamment sur le caractère obligatoirement temporaire de sa validité, sur les notions de niveau de risque et de niveau de preuve, sur l'existence de susceptibilités individuelles, sur la nécessité de prendre en compte la période d'exposition, la dose, certains facteurs de risque, etc.
- Elle expose à un risque de mauvaise interprétation des données pouvant inciter les patientes à arrêter leur traitement sans avis médical.
- Les membres du groupe s'interrogent sur les implications médico-légales de l'établissement de cette liste.
- Les membres du groupe proposent de lister les tératogènes majeurs.

Il est rappelé que, d'une façon générale, la notion de toxicité est liée au dépassement des mécanismes de défense de l'organisme. Ainsi, il serait intéressant de pouvoir mettre le mécanisme de la toxicité de la substance. Cependant, celui-ci n'est pas connu pour toutes les substances.

Enfin, il est rappelé que la séparation entre embryotoxicité et fœtotoxicité, même si elle est très utilisée pour des raisons pédagogiques, n'est parfois que théorique d'un point de vue biologique.

Questions posées	<i>Cette problématique n'a pas fait l'objet de questions posées aux membres du groupe de travail.</i>
-------------------------	---

Avis relatif aux questions posées

<i>Avis majoritaires</i>	-
--------------------------	---

<i>Avis minoritaires</i>	
--------------------------	--