

Direction de la surveillance
Cellule Reproduction grossesse allaitement
Personne en charge : D.Masset

Comité Scientifique Permanent Reproduction Grossesse Allaitement

Formation Restreinte « Pharmacologie et Clinique » Séance du 10/09/2024

Ordre du jour

Programme de séance

	Sujets abordés	Action
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Utilisation du cannabis médical chez les femmes enceintes	Pour discussion
2.2	Exposition paternelle à la metformine et risque de malformations congénitales majeures chez l'enfant	Pour discussion
3.	Point divers	

Participants

Nom des participants	Statut	Présent	Excusé
Membres			
BOUQUET Sylvain	Expert Médecin généraliste	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
COTTIN Judith	Représentante CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COULM Bénédicte	Expert Représentant CRAT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUGAST Pascale	Expert Pharmacienne hospitalière	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Représentant CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRAS-CHAMPEL Valérie	Représentant CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUNDA-MUTABESHA Chantal	Expert Sage-femme	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Représentant CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LABBE Séphora	Expert Sage-femme	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LACROIX Isabelle	Représentant CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSARDIER Jérôme	Expert Gynécologue Obstétricien hospitalier	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NGUYEN Kim An	Expert pédiatre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TELLEZ Stéphane	Expert Pharmacien Officinal	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THOMPSON-BOS Marie-Andrée	Représentante CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAUDRU Patrick	Représentante d'association des usagers du système de santé	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QUIGNETTE Nathalie	Représentante d'association des usagers du système de santé	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MARTIN Marine	Représentante d'association des usagers du système de santé	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cellule RGA			
QUINCHARD Bianca	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VITTAZ Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KARAM Fatiha	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BEN SAAD Badis	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAVERGNE Fabien	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSET Dominique	Coordinateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERBAIN Thomas	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
NENOFF Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RICHARD Nathalie	Directrice de projet Cannabis Médical	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONZON Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

1.2. 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, signale les situations de conflit d'intérêts suivantes concernant le dossier « Exposition paternelle à la metformine et risque de malformations congénitales majeures chez l'enfant » : Nathalie Quignette, association recevant des subventions d'une structure sous contrôle de l'ANSM sur la période de 2019 à 2023 avec le laboratoire Biogaran, Merck, et Monsieur Jérôme Massardier Gynécologue aux HCL qui a reçu des frais hospitalité par MSD.

Nathalie Quignette étant absente de la séance du CSP.

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien (cf. diagramme d'aide à l'analyse)	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
Exposition paternelle à la metformine et risque de malformations congénitales majeures chez l'enfant	Nathalie Quignette	Direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiales, objet(s) de la déclaration	2	2019-2023	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input checked="" type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Exposition paternelle à la metformine et risque de malformations congénitales majeures chez l'enfant	Jérôme Marssardier	Frais d'Hospitalité offert par un organisme ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration	1	2023	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>

Déroulement de la séance

Utilisation du cannabis médical chez les femmes enceintes

Contexte

L'expérimentation du cannabis à des fins médicales en France a été initiée en mars 2021 pour une période de 2 ans. Dans le cadre de la LFSS 2024, une période transitoire est prévue jusqu'à l'entrée en vigueur du nouveau statut du cannabis médical, ou au plus tard le 31 décembre 2024. Les médicaments à base de cannabis devront faire l'objet d'une autorisation d'utilisation pour une période temporaire de 5 ans, délivrée par l'ANSM dans les conditions fixées à l'article L. 5121-15. A ce jour, les textes réglementaires n'ont pas été publiés.

Les indications envisagées dans le cadre de la généralisation sont :

- les douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles ;
- les formes d'épilepsie pharmaco-résistantes chez l'adulte et chez l'enfant : syndromes épileptiques pharmaco-résistants, encéphalopathies développementales et épileptiques pharmaco-résistantes, épilepsies rares d'étiologies génétiques pharmaco-résistantes ;
- la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central ;
- les situations oncologiques présentant des symptômes rebelles liés au cancer ou au traitement anticancéreux : douleur, fatigue, nausées, vomissements, troubles du sommeil, perte d'appétit, tristesse ; les situations palliatives avancées présentant un symptôme rebel

Ces prescriptions sont en dernière intention en cas d'échec des autres traitements disponibles et en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance des thérapeutiques médicamenteuses. Les formes de médicaments à base de cannabis incluront notamment des huiles et des fleurs inhalées, avec des ratios variables de delta-9- tétrahydrocannabinol (THC) et de cannabidiol (CBD), permettant des formulations où le THC domine, ou bien un équilibre entre THC et CBD, ou encore une dominance de CBD.

Parmi les spécialités existantes à base de CBD ou THC synthétique, il existe Epidyolex, Sativex et Marinol/Syndros.

Épidyolex, composé uniquement de CBD, est utilisé pour traiter les crises d'épilepsie associées aux syndromes de Lennox-Gastaut et de Dravet. Son RCP indique que les données humaines sont limitées et les études animales révèlent :

- i) chez le lapin, une diminution du poids fœtal et des variations structurelles;
- ii) chez le rat, une mortalité embryofœtale, un retard de croissance, des changements de comportement comme une réduction de l'activité, une maturation sexuelle retardée, des effets indésirables sur les organes reproducteurs mâles, et un impact sur la fertilité à des doses élevées.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du cannabidiol pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte nettement sur le risque potentiel pour le fœtus. L'allaitement doit être suspendu durant le traitement.

Sativex, contenant du CBD et du THC, est indiqué dans le traitement de la spasticité liée à la sclérose en plaques (non commercialisée en France). Les données humaines sont limitées, et les études animales ont montré des effets reprotoxiques. En conséquence, Sativex ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si le bénéfice escompté du traitement est jugé supérieur aux risques potentiels pour le fœtus et/ou l'embryon. Une contraception est recommandée pendant le traitement et jusqu'à trois mois après son arrêt, en tenant compte des interactions potentielles avec les contraceptifs hormonaux. L'allaitement est contre-indiqué durant le traitement.

Marinol/Syndros, contenant uniquement du THC, est utilisé pour traiter l'anorexie associée à la perte de poids chez les patients atteints du sida, ainsi que les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez des patients adultes résistants aux antiémétiques (pas d'AMM en France, des utilisations en compassionnel existent). Les études humaines sont limitées, mais il est confirmé que le THC traverse le placenta. Les études animales montrent des effets délétères sur le développement fœtal et neurodéveloppemental. Chez le rat et la souris, une perte de poids maternel, une diminution de la progéniture viable et une augmentation de la mortalité fœtale ont été observées. Ces effets sont dose-dépendants, plus marqués à des doses élevées. Le THC perturbe les connexions neuronales, affectant la mémoire, l'apprentissage, l'attention, ainsi que les fonctions motrices et la coordination des descendants. Ces données soulignent le potentiel du THC à induire des effets néfastes sur le développement fœtal et neurologique. Ainsi, l'utilisation de Marinol/Syndros pendant la grossesse est à éviter. Concernant l'allaitement, une surveillance du poids des enfants allaités est recommandée et la poursuite de l'allaitement pendant le traitement est à considérer selon les bénéfices et les risques pour la mère et l'enfant.

Une analyse des cas rapportés dans EudraVigilance montre un nombre limité de cas d'effets indésirables suite une exposition pendant la grossesse ou l'allaitement, souvent compliqués par des co-expositions à d'autres substances, rendant difficile toute conclusion définitive.

La littérature, principalement basée sur l'usage récréatif du cannabis, montre un risque accru de faible poids à la naissance, de naissance prématurée, d'admission en soins intensifs néonataux chez les enfants exposés in utero. Certaines études évoquent des troubles du neurodéveloppement chez les enfants exposés in utero et un risque plus élevé de troubles du spectre autistique.

Concernant l'allaitement, d'après Lactmed, il a été constaté que le THC passe dans le lait maternel, avec une durée de détection variant de six jours à plus de six semaines. Les effets potentiels sur l'enfant allaité incluent des impacts sur le développement neurologique. Il est recommandé d'éviter la consommation de cannabis pendant l'allaitement et d'informer les mères des risques possibles pour le développement de l'enfant.

En conclusion, concernant l'exposition au cours de la grossesse, en raison :

- du très faible nombre de données sur l'utilisation du cannabis thérapeutique chez la femme enceinte, l'essentiel des données portant sur son usage récréatif (forme la plus souvent fumée)
- de données disponibles sur le cannabis récréatif qui suggèrent un risque de prématurité, de petits poids/taille à la naissance et de troubles du neuro-développement,
- d'indications du cannabis à visée médicale en dernières lignes de traitement et par conséquent, en l'absence d'alternative,

Il est proposé de ne pas utiliser le médicament à base de cannabis pendant la grossesse, sauf si les bénéfices pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus. Une contraception devrait également être envisagée chez les femmes en âge de procréer. De même, considérant qu'il n'existe que très peu de données sur le cannabis et l'allaitement, que le THC passe dans le lait sans que celui-ci soit clairement quantifié et que des troubles du neurodéveloppement sont possibles chez l'enfant exposé à cette substance, il est proposé que l'allaitement soit contre-indiqué pendant la durée du traitement.

Discussions et conclusions du CSP RGA

Des questions ont été soulevées concernant la nécessité de recommander une contraception pendant le traitement par cannabis médical. Certains intervenants se sont interrogés sur la pertinence d'imposer ou de suggérer cette contraception. D'autres s'interrogent sur la pertinence d'introduire cette recommandation en regard du faible niveau preuve d'un effet tératogène du cannabis médical. Concernant le risque d'interaction de la contraception hormonale avec le cannabis, les membres notent les interactions décrites dans le Sativex mais souhaitent que cela puisse être davantage investigué.

En ce qui concerne les risques liés à la grossesse et les effets neurodéveloppementaux, il a été mentionné que la plupart des études disponibles concernent l'usage récréatif du cannabis, souvent en association avec d'autres substances comme le tabac ou l'alcool. Certains intervenants ont exprimé des réserves quant à l'inclusion de ces données dans les recommandations, soulignant qu'elles pourraient ne pas refléter les risques réels associés au cannabis médical. D'autres, cependant, ont soutenu qu'il est important de rappeler les risques potentiels pour éviter une exposition prénatale, bien que les données sur le cannabis médical soient limitées.

Les discussions ont également mis en lumière les effets observés dans les études animales, notamment ceux liés au CBD et au THC. Ces études ont montré des effets négatifs sur le développement fœtal et postnatal, tels qu'une réduction du poids fœtal, des anomalies neurodéveloppementales et des problèmes de fertilité. Il convient toutefois de préciser que ces données se rapportent principalement à des formes synthétiques de cannabis, telles que le dronabinol (Marinol) et l'Epidyolex, plutôt qu'au cannabis médical, dont la composition repose sur une maîtrise et un contrôle des concentrations en composés naturels de THC et/ou CBD présents dans la plante.. Cela a conduit à des discussions sur la pertinence d'inclure ces données dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour mieux justifier les recommandations sur l'usage du cannabis médical pendant la grossesse et la nécessité d'une contraception.

En conclusion, les membres proposent de finaliser les travaux, notamment en ce qui concerne l'interaction médicamenteuse potentielle avec la contraception hormonale.

La recommandation de ne pas utiliser le traitement pendant la grossesse et la contre-indication pendant l'allaitement ont fait consensus.

L'ANSM propose de mettre en place un groupe ad'hoc composé de membres volontaires du CSP afin de finaliser le libellé et plus particulièrement les informations sur les risques identifiés et potentiels. Les conclusions des travaux du groupe seront exposées au CSP.

Références :

- Tadesse A.W., Ayano G, Dachew B., Betts K., Alati R, 2024. Exposure to maternal cannabis use disorder and risk of autism spectrum disorder in offspring: A data linkage cohort study, *Psychiatry Research*, 337, 115971, <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115971>.
- Crume, T.L., Juhl, A.L., Brooks-Russell, A., Hall, K.E., Wymore, E., Borgelt, L.M., 2018. Cannabis Use During the Perinatal Period in a State With Legalized Recreational and Medical Marijuana: The Association Between Maternal Characteristics, Breastfeeding Patterns, and Neonatal Outcomes. *J Pediatr* 197, 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.02.005>
- Luke, S., Hobbs, A.J., Smith, M., Riddell, C., Murphy, P., Agborsangaya, C., Cantin, C., Fahey, J., Der, K., Pederson, A., Nelson, C., National Maternal Cannabis Working Group, 2022. Cannabis use in pregnancy and maternal and infant outcomes: A Canadian cross-jurisdictional population-based cohort study. *PLoS One* 17, e0276824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276824>
- Metz, T.D., Allshouse, A.A., McMillin, G.A., Greene, T., Chung, J.H., Grobman, W.A., Haas, D.M., Mercer, B.M., Parry, S., Reddy, U.M., Saade, G.R., Simhan, H.N., Silver, R.M., 2023. Cannabis Exposure and Adverse Pregnancy Outcomes Related to Placental Function. *JAMA* 330, 2191–2199. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.21146>
- Metz, T.D., Borgelt, L.M., 2018. Marijuana Use in Pregnancy and While Breastfeeding. *Obstet Gynecol* 132, 1198–1210. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002878>
- Moore, B.F., 2024. Prenatal Exposure to Cannabis: Effects on Childhood Obesity and Cardiometabolic Health. *Curr Obes Rep* 13, 154–166. <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00544-x>
- Nashed, M.G., Hardy, D.B., Laviolette, S.R., 2020. Prenatal Cannabinoid Exposure: Emerging Evidence of Physiological and Neuropsychiatric Abnormalities. *Front Psychiatry* 11, 624275. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.624275>
- Sorkhou, M., Singla, D.R., Castle, D.J., George, T.P., 2024. Birth, cognitive and behavioral effects of intrauterine cannabis exposure in infants and children: A systematic review and meta-analysis. *Addiction* 119, 411–437. <https://doi.org/10.1111/add.16370>
- Sujan, A.C., Pal, A., Avalos, L.A., Young-Wolff, K.C., 2023. A systematic review of in utero cannabis exposure and risk for structural birth defects. *Front Pediatr* 11, 1149401. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1149401>
- Corsi, D.J., Donelle, J., Sucha, E. et al. Maternal cannabis use in pregnancy and child neurodevelopmental outcomes. *Nat Med* 26, 1536–1540 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1002-5>Sajdeya R, Brown JD, Goodin AJ. Perinatal Cannabis Exposures and Autism Spectrum Disorders. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2021 May 5;4(1):67-71. doi: 10.1159/000515871. PMID: 34676352; PMCID: PMC8525188.
- LACTMED (consulté le 27/08/2024) : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501587/>

Exposition paternelle à la metformine et risque de malformations congénitales majeures chez l'enfant

Contexte

La discussion a abordé le risque de malformations majeures chez les nouveau-nés dont le père a été traité par la metformine durant la spermatogenèse. Trois études ont été examinées, dont deux sont particulièrement importantes pour l'évaluation du risque.

En 2022, une mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la metformine a permis d'élargir son utilisation chez les femmes enceintes, notamment en tant qu'alternative à l'insuline pour les patientes diabétiques. Cette modification était basée sur une vaste étude finlandaise. Cependant, une publication danoise a émergé la même année, suggérant un potentiel lien entre l'exposition paternelle à la metformine et un risque accru de malformations chez les nouveau-nés.

L'étude danoise de 2022 a examiné une base de données médico-administrative et s'est focalisée sur les enfants de pères ayant pris un traitement antidiabétique (metformine, insuline, sulfonilurées) durant la spermatogenèse. Elle a mis en évidence une augmentation de 40 % du risque de malformations majeures chez les enfants dont le père avait été traité par metformine, bien que les intervalles de confiance limitent la certitude de ces résultats (1,02 et 1,18). En revanche, aucun risque accru n'a été observé chez les pères traités par insuline. Toutefois, l'étude présente des biais de confusion non pris en compte, tels que l'indice de masse corporelle des mères et les comorbidités paternelles.

Cette étude présente plusieurs faiblesses méthodologiques, notamment l'absence de prise en compte correcte des co-médications (IEC, hypolipémiants, antihypertenseurs) et de facteurs de risque associés au diabète maternel. Leur conclusion était qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour affirmer un sur-risque de malformations lié à la metformine paternelle. Ils ont recommandé d'attendre des études confirmatives.

Une nouvelle étude israélienne publiée en juillet 2024 a apporté un éclairage différent. Réalisée sur une cohorte plus petite que celle de l'étude danoise, elle n'a pas trouvé d'association entre la prise de metformine par le père et un risque accru de malformations cardiaques majeures. Cette étude a mieux pris en compte les facteurs de confusion, notamment les données en soins courants, les comorbidités paternelles et les anomalies glycémiques maternelles.

Les deux études montrent des résultats contradictoires. L'étude danoise suggère un risque accru de malformations, tandis que l'étude israélienne, plus robuste méthodologiquement mais moins puissante, ne trouve pas d'association significative pour la metformine seule, mais évoque un potentiel sur-risque dans les cas de polythérapie. Au vu des biais identifiés dans l'étude danoise, les résultats de l'étude israélienne sont plus rassurants, bien qu'il soit encore nécessaire de mener d'autres études pour clarifier ces divergences. Une surveillance en pharmacovigilance reste recommandée pour évaluer ce risque dans le cadre du PSUSA.

Concernant les mécanismes potentiels par lesquels la metformine pourrait influencer les fonctions reproductrices et la fertilité, il est notamment suggéré qu'elle agit par le biais d'un mécanisme épigénétique impliquant les protéines TET, qui participent à la déméthylation de l'ADN.

Chez les personnes diabétiques et obèses, la metformine améliore les paramètres spermatiques tout en réduisant les niveaux de testostérone. Ce dernier effet est indépendant du contrôle de la glycémie, mais globalement, la metformine améliore la fertilité. Les études conventionnelles, telles que celles reprises dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), ne montrent aucun effet négatif sur la fertilité jusqu'à une dose de 600 mg/kg. Par ailleurs, aucune observation d'effets délétères sur le développement embryofœtal n'a été relevée aux doses cliniques chez les animaux. La metformine traverse le placenta mais sans provoquer d'effets indésirables majeurs chez les nouveau-nés allaités.

La metformine agit principalement sur l'enzyme AMPK, qui régule les niveaux énergétiques des cellules et réduit la néoglucogenèse hépatique. Des études *in vitro* ont suggéré que la metformine pourrait

également affecter les protéines TET, notamment en réduisant leur activité. Ces protéines sont impliquées dans la déméthylation de l'ADN, un processus fondamental de la reprogrammation épigénétique qui survient après la fécondation. Ce processus est rapide sur l'ADN maternel, où les protéines TET3 jouent un rôle clé, tandis qu'il est plus lent sur l'ADN spermatique. Il a été émis l'hypothèse que la metformine, en modulant l'activité des protéines TET, pourrait entraîner des modifications épigénétiques.

L'hyperglycémie chronique, caractéristique du diabète de type 2, a également un effet sur les protéines TET. Ce mécanisme passe par des enzymes comme la N-gluco-N-acetyltransferase et l'oxalo-glutarate, qui jouent un rôle dans le cycle métabolique et énergétique des cellules. Cela rend difficile d'attribuer directement à la metformine une action spécifique sur les protéines TET, car l'hyperglycémie elle-même module ces protéines.

En l'état actuel des connaissances, ces mécanismes ne sont que des hypothèses basées sur des observations in vitro, et aucune étude in vivo n'a montré d'effets concrets chez les animaux. L'hypothèse selon laquelle la metformine pourrait affecter la déméthylation de l'ADN spermatique par son action sur les protéines TET reste spéculative. Aucune preuve solide ne soutient encore cette hypothèse.

Discussions et conclusions du CSP RGA

Lors des échanges, les membres ont fait part de la difficulté de détecter et de surveiller les effets éventuels des médicaments sur le produit de conception en cas de traitement paternel

L'une des principales critiques formulées par les membres concerne la taille des échantillons de certaines études, jugés insuffisants (environ 1 600 participants, avec de larges intervalles de confiance) ainsi que l'absence de prise en compte des nombreux facteurs de confusion.

Les discussions se sont également concentrées sur les impacts potentiels de la metformine sur la santé reproductive masculine. Les membres ont relevé que les auteurs de la première étude ont émis l'hypothèse d'une influence contradictoire de ce médicament sur la fonction sexuelle masculine : bien qu'il semble améliorer certains paramètres spermatiques, il pourrait aussi entraîner une diminution des niveaux de testostérone. Ces effets préoccupent d'autant plus que la metformine est de plus en plus prescrite comme traitement de première ligne contre le diabète, une maladie dont la prévalence continue de croître.

Un autre sujet de débat a concerné l'usage détourné de la metformine à des fins de perte de poids. Certains membres ont mis en garde contre les risques pour les hommes non diabétiques qui utilisent ce médicament dans ce cadre. Les données restent insuffisantes, car la majorité des études se concentrent sur les patients diabétiques, et ces utilisations hors indication ne sont pas suffisamment documentées dans les bases médico-économiques. Par ailleurs, les membres ont souligné que la publicité sur les réseaux sociaux contribue à la banalisation de cet usage détourné, malgré l'absence de preuves solides quant aux risques encourus.

Face à cette situation, les membres ont recommandé de poursuivre la veille de la littérature scientifique à la recherche d'éventuels signaux liés à la metformine. L'ASNM a indiqué que cette surveillance sera intégrée dans le cadre du PSUSA (Periodic Safety Update Single Assessment) et de la veille interne, en sollicitant les contributions des commentaires des autres états membres afin d'enrichir les discussions.