

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MAI 2024

FOCUS

Sécurité du paracétamol en fin de grossesse ?

Vu le (faible) risque de fermeture prématurée du canal artériel par le paracétamol, la rubrique *Grossesse et allaitement* du Répertoire a été nuancée. Quelle reste la place du paracétamol pendant la grossesse ?

ACTUALITÉS

Administration de médicaments par un non-professionnel de la santé

L'administration de certains médicaments peut faire partie des « Activités de la Vie Quotidienne ». Un arrêté royal relatif à ces « Activités de la Vie Quotidienne » permet qu'elles soient exercées de manière légale par un non-professionnel de la santé ou une autre personne que l'aidant qualifié.

Augmentation des cas de coqueluche en Belgique et dans d'autres pays européens

En Flandre et en Fédération Wallonie-Bruxelles, près de 40 enfants de moins de 6 mois ont déjà été hospitalisés cette année pour coqueluche. Les chiffres flamands montrent que ces hospitalisations touchent proportionnellement davantage de bébés de mères non vaccinées que de mères vaccinées. Ces données renforcent la recommandation de vacciner les femmes enceintes contre la coqueluche en vue de protéger les jeunes nourrissons.

Programme de sevrage aux benzodiazépines, un bilan positif !

Plus d'un an après le lancement du programme de sevrage aux benzodiazépines, plus de 5 500 patients ont déjà bénéficié de ce projet encadré par les médecins et pharmaciens ! Vous hésitez encore à vous lancer ? Suivez notre e-learning dédié au sevrage des benzodiazépines !

AUDITORIUM

Nouvel e-learning: médicaments et risque de chute

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS



Nouvelles formes

- racécadotril suspension buvable (Tiorfix®)



Nouvelles indications

- abrocitinib (Cibinqo®▼)

Remboursements

- Aciclovir sirop (Aciclovir GSK®)
- budésonide (Jorveza®)
- Sitagliptin Sandoz et Sitagliptin/Metformin Sandoz



Arrêts de commercialisation

- cétirizine orale liquide (Cétirizine® Sandoz sirop sol.)
- phytoménadione en gouttes (Vitamon K®)
- triamcinolone nasale (Allegra Nasal®)



Interruptions de commercialisation (indisponibilités de longue durée)

- clindamycine cutanée (Zindaclin®)
- tocophérol (Optovit E®)
- tosylchloramide (Clonazone®)

PHARMACOVIGILANCE

Acide valproïque chez l'homme : prévenir des risques en cas de désir d'enfants

Une étude suggère un risque accru de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a pris du valproate dans les trois mois précédant la conception. Le PRAC européen recommande des mesures de précaution.

Sécurité du paracétamol en fin de grossesse ?

Des cas de fermeture prématurée du canal artériel ont été rapportés chez des nouveau-nés dont la maman avait été exposée au paracétamol en fin de grossesse. Un lecteur nous a contacté afin de savoir s'il n'était pas souhaitable de modifier, dans le Répertoire, la rubrique *Grossesse et allaitement* pour le paracétamol. Le risque est limité mais une attitude prudente est de mise. Lorsque le paracétamol est utilisé au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse, la balance bénéfique/risque doit être évaluée.

- En cas de douleurs en fin de grossesse, la prise de paracétamol pourrait être limitée à un maximum de 500 mg 3x/jour par précaution.
- En cas de fièvre au cours du 3^{ème} trimestre (risque de déclenchement des contractions et d'accouchement prématuré), les bénéfices du paracétamol l'emportent généralement sur les risques.

Dans tous les cas, le paracétamol doit être utilisé pendant une période aussi courte que possible.

Contexte

En ce qui concerne le paracétamol, sous la rubrique *Grossesse et allaitement* du Répertoire, nous mentionnions que « *Le paracétamol paraît sans danger pendant la grossesse et la période d'allaitement* ». En 2019, *La Revue Prescrire*¹ mentionnait cependant de rester prudent lors de l'administration du paracétamol durant le 3^{ème} trimestre de la grossesse, des cas de fermeture prématurée du canal artériel ayant été rapportés. Suite à cet article, le lecteur se demande s'il ne faudrait pas conseiller de diminuer la prise à 500 mg 3x/jour, soit 1,5 g/jour maximum, par mesure de précaution.

Données de littérature

- *La Revue Prescrire* discute d'un article qui fait mention de 25 rapports de cas de fœtus ou de nouveau-nés présentant une fermeture prématurée du canal artériel.^{1,2} Le seul médicament pris par les mamans était le paracétamol, ce qui suggère que la fermeture du canal artériel pourrait être imputable à cette molécule.
- Le paracétamol exercerait un faible effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines qui sont impliquées dans la perméabilité du canal artériel. Il est mentionné dans la littérature¹ que le paracétamol peut être utilisé, comme les AINS, chez les nouveau-nés prématurés pour accélérer la fermeture du canal artériel. Cet effet pourrait expliquer les cas observés de fermeture prématurée du canal artériel.
- Dans 19 des 25 cas, la durée de prise du paracétamol était comprise entre 4 jours et 1 semaine. En revanche, la dose prise par les mamans n'était pas toujours claire. *Prescrire* cite que « dans la plupart des cas », la dose, lorsqu'elle était connue, était d'au moins 1 500 mg par jour et dans 2 cas, inférieure aux 1 500 mg.
- *La Revue Prescrire* se base sur cette constatation afin de conclure que le paracétamol reste l'antalgique de premier choix pendant la grossesse (en cas d'échec des mesures non médicamenteuses) mais qu'il faut rester prudent quant au potentiel risque de fermeture prématurée du canal artériel lié à la prise de paracétamol en fin de grossesse (surtout à des doses \geq 1 500 mg par jour pendant plusieurs jours). La dose seuil choisie de 1 500 mg par jour repose sur des données limitées.

Ce que disent nos sources

- Selon *Le Crat*³ et le *Briggs*⁴, le paracétamol peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse, sur la période la plus courte possible. Ils ne font pas état de risques de fermeture prématurée du canal artériel.
- Selon *Lareb*⁵, la relation entre le paracétamol et le risque de fermeture du canal artériel est incertaine. *Lareb* fait mention d'une étude portant sur 604 grossesses exposées au paracétamol: aucun cas de fermeture prématurée du canal artériel n'a été relevé.⁶ Selon eux, si ce risque existe, il est très faible, le paracétamol étant un médicament couramment utilisé pendant la grossesse. *Lareb* conclut

que le paracétamol reste le premier choix en cas de douleurs et de fièvre dans le cadre de la grossesse et préconise de ne l'utiliser que sur la période la plus courte possible et à la dose la plus faible possible.

Conclusions du CBIP

- Le nombre de cas rapportés de fermeture prématurée du canal artériel en lien avec la prise de paracétamol en fin de grossesse est faible compte tenu de l'utilisation massive du paracétamol comme antalgique et antipyrétique pendant la grossesse. Même si le risque semble faible, il n'est pas à négliger : les conséquences sur le fœtus ou le nouveau-né étant graves.
- *La Revue Prescrire* mentionne le dosage de $\geq 1\ 500$ mg par jour comme étant à risque mais dans plusieurs cas rapportés, la dose maximale prise de paracétamol était inconnue (voir plus haut). Des données supplémentaires sont nécessaires afin de pouvoir déterminer une dose seuil à partir de laquelle il y a un risque.
- Le paracétamol reste l'antalgique à privilégier durant la grossesse, sa sécurité étant mieux établie que celle des autres anti-douleurs. En effet, la prise d'AINS est déconseillée à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse et est contre-indiquée durant le 3^{ème} trimestre. Le métamizole est également contre-indiqué lors du 3^{ème} trimestre. Les opioïdes sont, quant à eux, déconseillés durant toute la grossesse, et ils peuvent engendrer une dépression respiratoire en cas d'utilisation pendant l'accouchement.
- Nous pouvons cependant nuancer nos propos dans le Répertoire. En cas de **douleurs** chez la femme enceinte, il convient de limiter la prise de paracétamol à la dose la plus faible possible et sur la période la plus courte possible afin de limiter les potentiels risques. Il pourrait être conseillé aux femmes enceintes de limiter l'utilisation de paracétamol à 500 mg 3x/jour maximum lors du dernier trimestre de la grossesse, par précaution.
- En ce qui concerne le traitement de la **fièvre** chez la femme enceinte, il est nécessaire de mettre en balance les bénéfices face aux risques. En effet, nous savons que la fièvre chez une femme enceinte peut augmenter les risques de contractions et d'accouchements prématurés. Or, à 1,5 g/jour, la fièvre risque d'être sous-traitée et de provoquer une naissance prématurée. Selon le *Briggs*, l'usage de paracétamol dans le cadre d'une action antipyrétique est en général plus bénéfique que les risques liés à sa prise.⁴
- A ce titre, nous avons décidé de nuancer la rubrique *Grossesse et allaitement* en lien avec le paracétamol comme suit :

« Selon nos sources, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse et la période d'allaitement. Cependant, des cas rares de fermeture prématurée du canal artériel ont été rapportés lors de l'utilisation du paracétamol pendant le 3^{ème} trimestre de la grossesse surtout à des doses d'au moins 1,5 g/jour. Il convient de mesurer la balance bénéfice/risque lors d'une utilisation de paracétamol durant le 3^{ème} trimestre de la grossesse. En cas de douleurs en fin de grossesse, la prise de paracétamol pourrait être limitée par prudence à 500 mg 3x/jour maximum. En revanche, en cas de fièvre lors du 3^{ème} trimestre, les bénéfices du paracétamol sont en général supérieurs aux risques (induction de contractions et naissance prématurée). L'utilisation de doses > à 1 500 mg/jour est justifiée dans ce cas-ci. Dans tous les cas, son usage doit se faire sur la période la plus courte possible.»

Noms des spécialités concernées :

- Paracétamol : Algostase Mono®, Croix Blanche Mono®, Dafalgan®, Lemsip®, Panadol®, Paracetamol(e), Perdolan® (voir Répertoire)
- Paracétamol + caféine (voir Répertoire)
- Paracétamol + acide acétylsalicylique + caféine (voir Répertoire)
- Paracétamol + acide acétylsalicylique + acide ascorbique (voir Répertoire)
- Paracétamol + AINS (voir Répertoire)
- Paracétamol + codéine (voir Répertoire)
- Paracétamol + codéine + caféine (voir Répertoire)
- Paracétamol + tramadol (voir Répertoire)
- Paracétamol + chlorphénamine (voir Répertoire)

- Paracétamol + pseudoéphédrine (voir Répertoire)

Sources

- 1 Prescrire Rédaction. « Paracétamol en fin de grossesse : un facteur de fermeture prématurée du canal artériel ». La Revue Prescrire, octobre 2019, tome 39, N°432.
- 2 Allegaert K, Mian P, Lapillonne A, van den Anker JN. Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction or closure: a case series analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Jan;85(1):245-251. doi: 10.1111/bcp.13778. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30300944; PMCID: PMC6303200.
- 3 Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (Le Crat). Paracétamol-Grossesse. Consulté le 8 mars 2024. <https://www.lecrat.fr/4165/>
- 4 Briggs, Gerald, G. et al. *Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation*. Available from: VitalSource Bookshelf, (12th Edition). Wolters Kluwer Health, 2021.
- 5 Lareb. Paracetamol tijdens de zwangerschap. Consulté le 8 mars 2024. <https://www.lareb.nl/mvm-kennis-pagina/Paracetamol-tijdens-de-zwangerschap>
- 6 Dathe K, Frank J, Padberg S, Hultzsch S, Meixner K, Beck E, Meister R, Schaefer C. Negligible risk of prenatal ductus arteriosus closure or fetal renal impairment after third-trimester paracetamol use: evaluation of the German Embryotox cohort. *BJOG*. 2019 Dec;126(13):1560-1567. doi: 10.1111/1471-0528.15872. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31310697.

Administration de médicaments par un non-professionnel de la santé

Certaines « activités de la vie quotidienne, » comme l'administration de certains médicaments, peuvent également être exercées par un non-professionnel de la santé ou une autre personne que l'aidant qualifié. En effet, la réglementation existante concernant l'aidant qualifié a récemment été complétée par un arrêté royal supplémentaire relatif aux Activités de la Vie Quotidienne (AVQ).



« Un aidant qualifié est une personne qui n'est pas infirmière ou infirmier. Cependant, il /elle peut effectuer un ou plusieurs actes infirmiers dans le cadre de sa profession ou d'une activité bénévole, en dehors d'un établissement de soins. L'aidant qualifié, sur respect d'un certain nombre de conditions, est protégé par la loi pour réaliser un ou plusieurs actes infirmiers bien définis dans l'intérêt des patients. »

L'objectif de cet arrêté est de permettre que l'exercice de certaines activités au sein des soins de santé ne soit plus nécessairement réservé aux professionnels de soins de santé et que ces activités puissent donc, dans certaines conditions, également être exercées légalement par des non-professionnels de soins de santé.



Ces activités restent considérées comme des soins de santé ou comme l'exercice de l'art infirmier. Leur exercice ne relève plus du domaine exclusif de l'art infirmier. Cependant, le médecin traitant ou l'infirmier du patient peut toujours décider que, dans certaines situations, l'activité doit être réalisée par un professionnel de la santé.

En effet, certains actes infirmiers simples, comme prendre la température ou administrer du paracétamol en cas de mal de tête, ne doivent pas dépendre de l'aidant qualifié ni de l'infirmier dans certaines situations. Un ami, un voisin ... peuvent exercer des actes infirmiers simples dans le contexte de la vie quotidienne moyennant le respect des conditions énoncées dans la législation.

La liste de ces activités est limitée. Les gestes de base repris dans la liste des AVQ en matière **d'administration de médicaments** sont les suivants : « *l'administration des médicaments, à l'exception d'opioïdes (morphine, fentanyl, ...), par les voies d'administration suivantes : orale (y compris l'inhalation), rectale, vaginale, collyre, gouttes auriculaires, gouttes nasales, voie percutanée, conformément aux instructions reprises dans la notice du médicament ou aux instructions délivrées par le pharmacien, l'infirmier responsable de soins généraux ou le médecin prescripteur.* »

Dans le cadre de l'administration de médicaments, le médecin ou l'infirmier responsable de soins généraux peut évaluer la nécessité d'un système de distribution préparé et personnalisé par un infirmier responsable de soins généraux, un assistant en soins infirmiers ou un pharmacien, afin de surveiller la prise de médicaments, garantir le respect du traitement et en favoriser la régularité.

Il est important de signaler que le professionnel de santé peut également décider qu'en raison du contexte et de la finalité de l'activité à réaliser, l'activité doit être réalisée par un professionnel de la santé.

Pour savoir comment administrer le médicament, la personne peut consulter la notice ou le site PharmaInfo, un site destiné aux patients. Sur ce site, la rubrique « Comment prendre ce médicament » informe sur la quantité à prendre, le moment et la durée de prise d'un médicament.

Sources

- SPF Santé Publique, Activités de la vie quotidienne, consulté le 09/04/2024.

Augmentation des cas de coqueluche en Belgique et dans d'autres pays européens

L'*European Centre for disease Prevention and Control (ECDC)*¹ rapporte dans son bulletin épidémiologique hebdomadaire du 17-23 mars 2024 que le nombre de cas de coqueluche a considérablement augmenté ces derniers mois dans plusieurs pays européens, dont la Belgique. La coqueluche évolue par cycles, le nombre de cas augmentant tous les 3 à 5 ans, même en cas de couverture vaccinale élevée. L'augmentation actuelle est en partie expliquée par la circulation plus faible pendant la pandémie de COVID-19, combinée à un taux de vaccination sous-optimal dans certains groupes pendant la pandémie^{1,2}. La coqueluche est particulièrement dangereuse pour le jeune nourrisson.

Les **deux communautés belges** ont récemment fait état de cette augmentation.

- **Departement Zorg (Flandre)**³: communiqué du 24 avril 2024. Entre janvier et avril 2024, 672 cas de coqueluche ont été signalés dans les provinces flamandes (principalement Anvers et Brabant flamand), majoritairement des enfants et des adolescents. Vingt-trois (23) enfants de moins de 1 an ont été hospitalisés, dont **21 enfants de moins de 6 mois**.
- **Fédération Wallonie-Bruxelles (AVIQ)**⁴: Bulletin épidémiologique n°2/2024. En 2024, 495 cas de coqueluche (447 cas confirmés) ont déjà été enregistrés, principalement dans le Hainaut, le Brabant wallon et à Liège, majoritairement des enfants et des adolescents. Trente-huit (38) personnes ont été hospitalisées, dont **18 enfants de moins de 6 mois**.

Le **Departement Zorg (Flandre)** donne quelques détails concernant la vaccination en période de grossesse des mères des bébés hospitalisés. **Sur les 21 bébés hospitalisés de moins de 6 mois.**

- **9 mères** n'avaient **pas été vaccinées** contre la coqueluche pendant la grossesse, et
- **7 mères** avaient **été vaccinées** contre la coqueluche pendant la grossesse.
- Pour les 5 autres bébés, le statut vaccinal de la mère n'est pas connu.

Environ 85% des femmes enceintes sont vaccinées contre la coqueluche en Flandre. La Flandre compte donc beaucoup plus de jeunes mères vaccinées que de jeunes mères non vaccinées. Proportionnellement, le nombre de bébés hospitalisés est donc beaucoup plus faible dans le groupe des femmes vaccinées.

Ces données viennent appuyer la recommandation

- **de commencer la primovaccination contre la coqueluche chez les jeunes enfants à partir de l'âge de 8 semaines**, avec des rappels de vaccination chez les enfants âgés de 5 à 6 ans et chez les adolescents âgés de 15 à 16 ans (voir le Tableau 12a dans le Répertoire 12.1), et
- **de vacciner les femmes enceintes contre la coqueluche** en vue de protéger le jeune nourrisson dans les premiers mois de vie. Dans les **Folia de décembre 2022**, notre conclusion était que les données disponibles soutiennent la recommandation de vacciner les femmes enceintes contre la coqueluche. **Les études observationnelles montrent une protection des jeunes nourrissons contre la coqueluche confirmée en laboratoire (protection d'environ 80%) et la coqueluche sévère (combinaison d'hospitalisation et de décès ; protection d'environ 60%).**

Note

- Le vaccin Boostrix® est mis à disposition gratuitement par les communautés pour la vaccination des femmes enceintes (entre les semaines 24 et 32). Le taux de vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse est plus faible en Wallonie (39%) et à Bruxelles (31%) qu'en Flandre (85%) (chiffres de 2019 ou 2020).
- Voir aussi le **Répertoire 12.1.2.3. > rubrique Positionnement** sur la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse et la vaccination « cocoon ».
- Voir aussi l'**Avis du Conseil Supérieur de la Santé (8754, 2020)** sur la vaccination de l'adulte en vue de protéger le jeune nourrisson.

Sources spécifiques

1 European Centre for disease Prevention and Control (ecdc). Weekly Bulletin - Communicable Disease Threats Report. Week 12, 17-23 March 2024.

2 Smout E, Mellon D en Rae M. Whooping cough rises sharply in UK and Europe. Editorial. BMJ 2024;385:q736 (doi: 10.1136/bmj.q736)

3 Departement Zorg (Vlaanderen). Al 23 baby's in Vlaanderen opgenomen in het ziekenhuis wegens kinkhoest: Departement Zorg benadrukt belang van vaccinatie tijdens de zwangerschap. Nieuwsbericht, 24 april 2024. Voir aussi Nieuwsflash infectieziekten – februari 2024

4 Fédération Wallonie-Bruxelles (AVIQ): Bulletin épidémiologique n°2/2024.

Programme de sevrage aux benzodiazépines, un bilan positif !

Un programme de sevrage progressif aux benzodiazépines et de Z-drugs, encadré par le médecin et le pharmacien, peut être proposé à certains patients depuis le 1er février 2023. Pour rappel, ce programme a pour objectif un arrêt progressif des benzodiazépines et apparentés (Z-drugs) chez les utilisateurs chroniques en ambulatoire. Il est basé sur des préparations magistrales de gélules, réalisées par le pharmacien d'officine suite à la prescription par un médecin (voir Folia février 2023).

Depuis le lancement de ce projet, plus de 5 500 patients bénéficient d'un programme de sevrage aux benzodiazépines et apparentés, encadré par plus de 2 000 pharmacies belges. Selon les chiffres de l'APB, 105 nouveaux programmes de sevrage sont entamés chaque semaine en pharmacie. Ce chiffre reste plus ou moins stable.¹

Vous aussi, vous souhaitez aider votre patient souffrant de troubles du sommeil à réduire progressivement sa consommation de benzodiazépines ou de Z-drugs, mais vous hésitez à vous lancer ? Suivez notre e-learning dédié au sevrage des benzodiazépines ! Dans cette formation en ligne, nous vous mettons face à un cas pratique que vous aurez à gérer vous-même, tout en vous proposant quelques outils et conseils pour réussir le sevrage.

Sources

1. APB, Actualités : Sevrage progressif de somnifères : les pharmaciens accompagnent déjà plus de 5.500 patients consulté le 13/05/24.

Nouvel e-learning: médicaments et risque de chute

Vous l'avez probablement déjà observé, dans votre pratique ou dans votre entourage : il suffit parfois d'une chute, et tout peut basculer. En effet, chez une personne âgée, une chute peut mener à un enchaînement de conséquences négatives : traumatismes, perte d'autonomie, et ainsi perte de qualité de vie, peuvent en découler.

Mais saviez-vous que vous pouvez jouer un rôle important, en tant que médecin ou pharmacien, dans la prévention de chute chez la personne âgée ?

Dans cet e-learning, nous démarrons de la situation d'une patiente, et nous cheminerons avec elle afin de vous faire découvrir :

- Quels sont les **médicaments à risque**,
- Quels **effets indésirables** peuvent mener à une chute,
- Quelles mesures de **prévention** efficaces sont applicables dans votre pratique quotidienne.

Suivez cet e-learning et devenez un acteur clé dans la prévention des chutes chez vos patients âgés !

Durée totale : 30 minutes.

Une accréditation est prévue pour les médecins, les pharmaciens et les pharmaciens hospitaliers.

Une fois inscrit-e, vous avez accès gratuitement à toutes nos formations en ligne.

Nouveautés médicaments mai 2024





Nouvelles formes

- racécadotril suspension buvable (Tiorfix®)

Nouvelles indications

- abrocitinib (Cibinqo®): dermatite atopique ≥ 12 ans

Remboursements

- aciclovir sirop (Aciclovir GSK®
- budésonide (Jorveza®)
- Sitagliptin Sandoz et Sitagliptin/Metformin Sandoz

Arrêts de commercialisation


- cétirizine orale liquide (Cetirizine® Sandoz sirop sol.)
- phytoménadione en gouttes (Vitamon K®)
- triamcinolone nasale (Allegra Nasal)


Interruptions de commercialisation

- clindamycine cutanée (Zindaclin®)
- tocophérol (Optovit E®)
- tosylchloramide (Clonazone®)

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

▼ : médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques *Risk Minimization Activities* : RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

 contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min).

 contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 26 avril. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de juin .

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 24 mai.

Nouvelles formes

racécadotril suspension buvable (Tiorfix®)

Le **racécadotril** (Tiorfix®, chapitre 3.6.4) existe maintenant sous forme de **sirop pour les nourrissons à partir de l'âge de 3 mois et les jeunes enfants**. Il existait déjà une forme « granulés pour suspension » pour ces tranches d'âge.

Le racécadotril a une place très limitée dans le traitement de la diarrhée aiguë, en particulier chez le nourrisson. Le traitement de la diarrhée aiguë consiste en une réhydratation orale. Le racécadotril peut être utilisé en complément des mesures diététiques et de réhydratation orale lorsqu'elles ne suffisent pas.




Il expose à un risque d'angio-oedème.¹

Posologie : 1,5 mg/kg/prise, maximum 3 fois p.j.

Coût : 16,49€, non remboursé au 1er mai 2024

Nouvelles indications

abrocitinib (Cibinqo®)

L'**abrocitinib** (Cibinqo®, chapitre 12.3.2.5.1.1, administration orale) a reçu une **extension d'indication** pour le traitement de la **dermatite atopique modérée à sévère chez l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans** (synthèse du RCP). Il avait déjà cette indication chez l'adulte. D'autres inhibiteurs de JAK avaient déjà cette indication chez les adolescents (upadacitinib) et chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans (baricitinib).

Efficacité

L'abrocitinib est **plus efficace que le placebo** sur la dermatite atopique modérée à sévère. Il n'a **pas été comparé chez les adolescents à d'autres traitements systémiques**.



- L'abrocitinib 100 et 200 mg a été évalué versus placebo chez des adolescents avec dermatite atopique modérée à sévère, y compris ayant reçu d'autres traitements topiques ou systémiques. Les critères d'évaluation primaires dans les études sont les patients répondeurs définis comme un score IGA de 0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5, avec une réduction d'au moins 2 points, ou une amélioration d'au moins 75% au score EASI.
- Le dossier d'enregistrement mentionne les 3 études (MONO-1, MONO-2 et REGIMEN) utilisées pour obtenir l'enregistrement de cette indication chez les adultes.
- Les résultats de sous-groupe poolés pour les adolescents (MONO-1 et MONO-2) sont concordants avec les résultats pour l'ensemble de la population.
 - Résultats à 12 semaines pour abrocitinib 200, 100 mg et placebo respectivement
 - Répondeurs score IGA : 31, 22 et 8,7%
 - Répondeurs EASI 75 : 56, 44, 8,7%
 - Les patients répondeurs à 12 semaines pour ces 3 études ont été inclus dans une étude d'extension et maintiennent en général leur résultat à 48 semaines (74 et 81% pour abrocitinib 100 et 200mg, étude EXTEND).
- L'abrocitinib a été évalué en association avec un traitement topique dans une RCT (TEEN) réalisée spécifiquement chez 287 adolescents avec une dermatite atopique modérée à sévère (y compris ayant déjà reçu un autre traitement systémique) pendant 12 semaines. Dans cette étude, l'abrocitinib 200 et 100 mg ont été plus efficaces que le placebo pour obtenir des patients répondeurs (critères d'évaluation primaires) :
 - Score IGA de 0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5, avec une réduction d'au moins 2 points : respectivement 46, 42 et 24%
 - Amélioration d'au moins 75% au score EASI : 72, 68 et 41,5%²

Innocuité

- Le profil de sécurité chez les adolescents semble similaire à celui des adultes¹⁻³
- Des IRM du genou ont été réalisées et n'ont pas trouvé d'impact de l'abrocitinib sur la croissance osseuse.³ Les données de sécurité montrent cependant **plus de fractures pour les adolescents de moins de 59 kg sous abrocitinib 200 mg**. Bien que ces résultats ne soient pas statistiquement significatifs, la dose initiale recommandée en dessous de 59 kg est 100 mg.²
- Les inhibiteurs de Janus kinases peuvent causer des **effets indésirables graves** et ne peuvent être prescrits dans les maladies inflammatoires que dans des **conditions strictes** (voir Folia de décembre 2022).


Posologie :

- ≤ 59 kg : 100 mg 1x/j à augmenter en cas de réponse insuffisante
- > 59 kg : 100 ou 200 mg 1x/j

Coût : 3848,27€ pour 3 mois de traitement, non remboursé chez les adolescents au 1^{er} mai 2024.

Remboursements



Aciclovir sirop (Aciclovir GSK®)

L'**aciclovir sous forme de sirop** (Aciclovir GSK® ) est maintenant **remboursé en b sans condition**. Certaines spécialités d'aciclovir 200 et 800 mg avaient déjà obtenu ce changement de catégorie de remboursement ces derniers mois (voir Aciclovir). Selon la BAPCOC, l'aciclovir est indiqué en cas d'**herpès génital**.

budésonide (Jorveza®)

Le **budésonide forme orodispersible** pour le traitement de l'**oesophagite à éosinophiles** (Jorveza®) est maintenant **remboursée en b¹** dans cette indication chez les adultes avec des lésions histologiques et symptomatiques malgré un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (voir conditions complètes et formulaires).

Sitagliptin Sandoz et Sitagliptin/Metformin Sandoz

Le **remboursement des spécialités Sitagliptin Sandoz  et Sitagliptin/Metformin Sandoz ** n'est plus soumis à l'accord préalable du médecin conseil. Elles sont maintenant **remboursées en a sans conditions**. Les autres spécialités à base de sitagliptine ou d'une autre gliptine nécessitent toujours l'accord du médecin conseil (situation au 1^{er} mai 2024). Contrairement à d'autres traitements du diabète de type 2, les gliptines n'ont pas d'efficacité démontrée sur les complications du diabète. Elles peuvent être une option pour les personnes chez qui les hypoglycémies représentent un risque important (voir aussi Gliptines).

Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

cétirizine orale liquide (Cétirizine® Sandoz sirop sol.)

La cétirizine liquide par voie orale n'est plus disponible. Pour les (jeunes) enfants qui ne savent pas encore avaler des comprimés, si un antihistaminique H1 est indiqué (entre autres pour la rhinoconjonctivite allergique, les urticaires, voir Antihistaminiques H1-Positionnement) la desloratadine, la lévocétirizine et la rupatadine sous forme liquide sont disponibles.

phytoménadione en gouttes (Vitamon K®)

La phytoménadione en gouttes buvables n'est plus disponible. Pour la supplémentation en vitamine K chez les nourrissons allaités (voir Vitamine K-Positionnement), elle existe encore sous forme injectable/buvable (Konakion® Paediatric 2 mg/0,2 ml, administration hebdomadaire).

triamcinolone nasale (Allegra Nasal®)

La triamcinolone par voie nasale n'est plus disponible. Si un corticostéroïde par voie nasale est indiqué (rhinite allergique, sinusite, rhinosinusite chronique, voir Médicaments à usage nasal contre la rhinite allergique-Positionnement), d'autres corticostéroïdes par voie nasale sont disponibles.

Interruptions de commercialisation (indisponibilités de longue durée)

Cette rubrique concerne les interruptions de commercialisation (ou indisponibilités de longue durée) d'une durée prévue de plus d'un an. Ces interruptions sont signalées par ce sigle dans le répertoire: ■

Les indisponibilités temporaires (durée prévue de moins d'un an) ne sont pas reprises ici, elles sont signalées dans le répertoire par ce sigle: ■

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

clindamycine cutanée (Zindaclin®)

La clindamycine à usage cutané n'est plus disponible. Selon la BAPCOC, elle est le premier choix de traitement si un antibiotique est indiqué dans l'acné papulo-pustuleuse. L'érythromycine à 2% en préparation magistrale est une alternative.

tocophérol (Optovit E®)

Le tocophérol (vitamine E) en monopréparation à usage oral enregistré comme médicament n'est plus disponible. Il existe encore sous forme de complément alimentaire. Une supplémentation est très rarement nécessaire, mais peut être indiquée en cas de cholestase, malabsorption des graisses ou mucoviscidose. La vitamine E comme antioxydant n'a pas d'efficacité démontrée (voir aussi Folia de février 2023).

tosylchloramide (Clonazone®)

Le tosylchloramide n'est plus disponible. D'autres antiseptiques sont disponibles.

Sources

En plus des sources générales consultées systématiquement par le CBIP (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), pour écrire les articles « nouveautés médicamenteuses », les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Sources spécifiques

racécadotril

1 Tiorfix®- Résumé des Caractéristiques du Produit

abrocitinib

1 Cibinqo®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 EPAR variation Cibinqo EMA/104236/2024

3 EPAR Variation Cibinqo EMA/233/2024

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Acide valproïque chez l'homme : prévenir des risques en cas de désir d'enfants

Chez **la femme enceinte**, l'utilisation du valproate est contre-indiquée en raison d'un risque augmenté de malformations congénitales (e.a. anomalies du tube neural) et de troubles neurodéveloppementaux. Chez **la fille et la femme en âge de procréer**, l'acide valproïque ne peut être utilisé que moyennant le respect de précautions strictes reprises dans un programme de prévention de la grossesse [cf. Folia de juin 2018 et le symbole ▼ en regard des spécialités]. Faisant suite aux mesures de réduction du risques prises par l'EMA en 2018 quant à l'utilisation du valproate chez la femme, les fabricants de médicaments à base de valproate ont été invités à évaluer les risques liés à l'exposition au valproate chez des **hommes avec un désir d'enfants**. Les résultats de cette étude suggèrent un potentiel risque accru de **troubles neurodéveloppementaux** chez les enfants de pères traités par valproate 3 mois avant la conception¹. La population étudiée était restreinte et l'étude présentait diverses limitations empêchant de confirmer une relation causale entre l'utilisation de valproate chez les hommes fertiles et le troubles neurodéveloppementaux chez leurs enfants.

Suite aux données de cette étude, le Comité européen de pharmacovigilance (PRAC) a évalué les risques liés à l'exposition des hommes fertiles au valproate et a formulé des mesures de réduction du risque.

L'étude en bref

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective menée sur la base de 3 registres scandinaves. Cette étude n'a pas encore été publiée.

L'objectif de l'étude était d'évaluer les troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de pères traités par valproate aux alentours de la conception, par rapport à ceux nés d'hommes traités par lamotrigine ou lévétiracétam (tous en monothérapie).

Le rapport de risque (*hazard ratio*) pour les troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de pères traités par valproate, par rapport aux enfants nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam, était de 1,5 (IC à 95 % : 1,09-2,07).

Le risque de troubles neurodéveloppementaux variait de 4,0 % à 5,6 % dans le groupe valproate, et de 2,3 % à 3,2 % dans le groupe lamotrigine/lévétiracétam.

Principales conclusions du PRAC

Le PRAC¹ conclut qu'il existe possiblement un risque accru de troubles neurodéveloppementaux (5 % vs 3 %) chez les enfants (âgés de 0 à 11 ans) nés d'hommes traités par valproate en monothérapie dans les 3 mois précédant la conception, par rapport à ceux nés d'hommes traités par lamotrigine ou lévétiracétam en monothérapie. Il souligne cependant aussi les limites de l'étude, comme les différences d'indications pour l'utilisation de valproate et la taille restreinte de la population étudiée.

Mesures de réduction du risque chez l'homme fertile

Pour éviter l'exposition au valproate chez l'homme fertile, les mesures suivantes s'appliquent désormais pour réduire les risques¹:

- L'avis d'un spécialiste est indiqué au moment d'instaurer un traitement par valproate.
- Les patients doivent être informés du risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux et de la nécessité d'une contraception efficace, y compris pour leur partenaire féminine, pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.
- Le traitement doit être évalué régulièrement pour déterminer si le valproate reste le traitement le plus approprié pour le patient.
- Les hommes qui souhaitent concevoir doivent consulter un spécialiste. Il convient de réévaluer le traitement par valproate et de discuter des alternatives thérapeutiques.
- Les patients doivent être informés qu'ils ne peuvent pas faire de don de sperme pendant le traitement

et pendant au moins 3 mois après l'interruption du traitement.

- Du matériel éducationnel relatif au risque tératogène sera remis aux patients de sexe masculin [pas encore disponible à la date du 05/03/2024].

Quelques commentaires

- Selon les RCP, le valproate est indiqué dans le traitement de certaines formes d'épilepsie, ainsi que dans le traitement d'épisodes maniaques lors de trouble bipolaire lorsque le lithium est contre-indiqué ou n'est pas toléré. Le valproate est aussi utilisé *off-label* (hors indication) pour le traitement prophylactique de la migraine.
- Le CRAT déclare que, à la lumière des données actuellement disponibles et dans l'attente de compléments d'information sur cette étude, il n'est pas justifié de changer, ni d'arrêter, un traitement par valproate chez un homme qui souhaite concevoir².
- Le Lareb émet une note critique sur l'interprétation de l'étude observationnelle rétrospective sur laquelle repose la recommandation du PRAC. Il régnait notamment dans cette étude un certain flou sur le type d'épilepsie dont les hommes étaient atteints (impliquant un risque de confusion liée à l'indication) et, de manière générale, la taille de l'étude n'était pas suffisante pour établir les troubles du développement pour lesquels le risque était plus élevé. Le Lareb insiste également sur le fait que le risque potentiel lié à l'utilisation paternelle de valproate dans cette étude (5 %) est nettement inférieur au risque établi de troubles du développement (entre 30 et 40 %) chez les enfants nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse³.
- Selon une autre étude (Tomson et al.⁴), l'incidence d'autisme et de déficience intellectuelle était légèrement plus élevée chez les enfants de pères traités par valproate que chez les enfants nés de pères n'utilisant aucun antiépileptique. L'augmentation du risque observée dans cette étude n'était pas statistiquement significative.
- La Revue Prescrire écrit que ces résultats justifient de reconsidérer l'utilisation de l'acide valproïque chez les hommes qui souhaitent concevoir, surtout lorsque d'autres options peuvent être envisagées, comme la lamotrigine, le lévétiracétam, le propranolol, l'amitriptyline et le lithium, pour le traitement de l'épilepsie, de la migraine et de troubles bipolaires, respectivement⁵.

Noms des spécialités concernées:

- Valproate : Depakine[®], Valproate (cf. Répertoire)

Sources

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/potential-risk-neurodevelopmental-disorders-children-born-men-treated-valproate-medicines-prac-recommends-precautionary-measures> . Een DHPC werd rondgestuurd naar de zorgverstrekkers : via <https://basededonneesdesmedicaments.be/usage-humain> > zoekterm: valproate > download de DHPC voor elke specialiteit via "DHPC"

² CRAT. <https://www.lecrat.fr/1778/> geraadpleegd op 03/05/2023

³ Lareb. Valproïnezuur gebruik door de man met kindwens. Consulté le 3 mai 2024 Website van Lareb

⁴ Tomson T, Muraca G, Razaz N. Paternal exposure to antiepileptic drugs and offspring outcomes: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(9):907-13. PMID:32651245

⁵ Exposition paternelle à l'acide valproïque avant la conception: troubles du développement neuropsychique chez les enfants? *Rev Prescrire* 2024; 44 (485): 190-192

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.