

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OCTOBRE 2025

FOCUS

Médicaments indisponibles : quelles infos pouvez-vous trouver sur le site web du CBIP ?

Environ 6 % des conditionnements commercialisés sont temporairement indisponibles.

Comment les reconnaître dans notre Répertoire ? Comment trouver une alternative ? Quel en est l'impact dans la pratique ?

ACTUALITÉS

Pas de lien causal entre le paracétamol et l'autisme

Depuis quelques jours, des propos venant du gouvernement américain évoquent un possible lien entre la prise de paracétamol pendant la grossesse et le risque d'autisme chez l'enfant. Quelle est la position du CBIP, sur base de nos sources de référence et des publications récentes ?

Le Répertoire "édition 2025": dernière série de chapitres mis à jour

Tous les chapitres du Répertoire sont désormais passés par le processus de mise à jour annuelle. Quelques changements importants ont été apportés dans tout le Répertoire.

Quelques symboles du Répertoire ont été modifiés

Pour uniformiser les symboles utilisés dans le Répertoire et la nouvelle application mobile, nous avons modifié quelques symboles dans le Répertoire. La signification des symboles n'a pas changé.

LU POUR VOUS

Nouvelles données sur le vaccin antigrippal à haute dose

Deux nouvelles études randomisées ont évalué l'efficacité du vaccin antigrippal à haute dose en prévention des hospitalisations chez les patients âgés. Voici un résumé des résultats.

Désescalade du double traitement antiplaquettaire après un syndrome coronarien aigu : un meilleur compromis entre sécurité et efficacité ?

La désescalade du double traitement antiplaquettaire (DTAP) après un syndrome coronarien aigu (SCA) réduit le risque de saignement sans augmenter le risque de thrombose du stent. C'est ce que montre une méta-analyse. Quel compromis entre sécurité et efficacité du DTAP après un SCA ?

AUDITORIUM

Nouvel e-learning : Quiz Médication 11 – Spécial enfants

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en médecine spécialisée

- mélatonine comprimés (Melatonin Orifarm®)

- mélatonine solution buvable (Melatonin Unimedic Pharma®)

Nouveautés en oncologie

- fruquintinib (Fruzaqla®▼)

Nouveaux dosages

- aripiprazole 960 mg pour injection intramusculaire (Abilify)

Nouvelles indications

- bélimumab (Benlysta®▼)
- efgartigimod alfa (Vyvgart®▼)
- glucagon par voie nasale (Baqsimi®)

Remboursements

- analogues du GLP-1
- fumarate de diméthyle (Skilarence®)
- nirsévimab (Beyfortus®▼)

Arrêts de commercialisation

- cinacalcet (Mimpara®)
- clindamycine par voie cutanée (Zindaclin®)
- galantamine solution buvable (Reminyl® solution buvable)
- miconazole par voie vaginale (Gyno-Daktarin®)
- rotigotine (Neupro®)
- Vaccinium macrocarpon (Elluracaps®)

PHARMACOVIGILANCE

Quels médicaments augmentent le risque d'avortement spontané ?

Un article de la Revue Prescrire s'est intéressé aux médicaments qui augmentent le risque d'avortements spontanés au premier trimestre de la grossesse. Découvrez cette liste dans cet article !

AINS + anticoagulants oraux : une association à haut risque ?

AINS + anticoagulants oraux : une association à haut risque hémorragique? Le risque diffère-t-il en fonction du type d'AINS ou du type d'anticoagulant ? S'agit-il uniquement d'hémorragies gastro-intestinales ? Lire les réponses dans cet article.

Médicaments indisponibles : quelles infos pouvez-vous trouver sur le site web du CBIP ?

Environ 6 % des conditionnements commercialisés sont temporairement indisponibles. Comment reconnaître ces médicaments indisponibles dans le Répertoire ? Existe-t-il d'autres médicaments de composition identique ? Quel en est l'impact dans la pratique ? Le pharmacien peut-il substituer ? Le médicament peut-il être importé ? Et, le cas échéant, *quid du remboursement* ? Le Répertoire propose de nombreuses informations sur le sujet. Nous vous indiquons où vous pouvez les trouver.

Messages clés

- **D'où viennent les informations** relatives à l'indisponibilité temporaire ou à l'arrêt de commercialisation d'un médicament qui figurent dans le Répertoire ? Le CBIP se base sur les données de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS).
- **Comment reconnaître un médicament temporairement indisponible** ? Un médicament qui est en indisponibilité temporaire (c.-à-d. pour une durée présumée de 14 jours ou plus) est affiché en grisé et indiqué par le symbole  dans le Répertoire. Si vous survolez le symbole avec le curseur, vous voyez apparaître, entre autres, la date de retour probable et, soit son impact dans la pratique, soit d'autres informations importantes.
- **En cas d'arrêt définitif d'un conditionnement ou d'une spécialité, puis-je encore les retrouver** ? Le Répertoire conserve les informations pendant au moins un an après l'arrêt définitif.
- **Existe-t-il une alternative** ? Cliquez sur l'affichage « par groupe » (symbole  au niveau de la spécialité) pour voir s'il existe un autre médicament contenant le même principe actif, au même dosage, pour la même voie d'administration et sous une forme pharmaceutique similaire.
- **Le pharmacien peut-il substituer un médicament temporairement indisponible** ? Le pharmacien peut substituer un médicament temporairement indisponible sans contact préalable avec le médecin, sauf si le médicament en question porte la mention « no DCI » (DCI = dénomination commune internationale) ou « no switch ».
- Quand un médicament est temporairement indisponible et que l'indisponibilité est jugée « critique » par l'AFMPS, une solution peut consister à l'importer. Quand l'importation est assurée par la firme ou le grossiste, le médicament n'est pas indiqué comme étant indisponible dans le Répertoire, mais il est assorti du symbole  au niveau du conditionnement.
- Le **pharmacien** peut importer des médicaments moyennant le respect de procédures spécifiques.
- Dans **certaines cas**, les médicaments importés restent remboursés et peuvent bénéficier d'une compensation pour le surcoût.
- Il arrive parfois qu'une indisponibilité temporaire ou un arrêt définitif ait un**impact** considérable pour la pratique, p. ex. s'il n'y a **pas d'alternatives disponibles**. Le CBIP détaille ce type de situation dans la rubrique « Nouveautés médicaments » (cf. notre newsletter hebdomadaire et les Folia) ainsi que dans la rubrique Mises à jour médicaments (cf. onglet « Publications » dans l'en-tête de notre site web).

Dans cet article, nous abordons les points suivants :

- Informations relatives à l'indisponibilité et à l'arrêt de commercialisation figurant sur le site web du CBIP : les données de l'AFMPS comme source
- Médicament temporairement indisponible : symbole  et affichage d'informations par survol
- Arrêt définitif d'un conditionnement ou d'une spécialité : les informations restent disponibles sur notre site web pendant au moins 1 an
- Rechercher des alternatives ayant la même composition, le même dosage et la même voie d'administration : affichage par groupe (symbole)
- Substitution par le pharmacien ?
- Importation de médicaments indisponibles :
 - Symbole  : importation par la firme ou un grossiste
 - Importation par le pharmacien ;
 - Coût et remboursement des médicaments importés par le grossiste ou le pharmacien
- Quelques commentaires

Informations relatives à l'indisponibilité et à l'arrêt de commercialisation figurant sur le site web du CBIP : les données de l'AFMPS comme source

Les informations publiées sur le site web du CBIP concernant l'indisponibilité et l'arrêt de commercialisation d'un conditionnement ou d'une spécialité reposent sur les données de l'**Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS)**. En Belgique, les titulaires d'AMM (Autorisation de mise sur le marché) ont en effet l'**obligation** de communiquer toute indisponibilité temporaire et tout arrêt définitif de la commercialisation de leurs médicaments à l'AFMPS, via PharmaStatut.

NB : L'AFMPS publie une indisponibilité temporaire sur PharmaStatut lorsque **la durée présumée de l'indisponibilité est de 14 jours ou plus** (mise à jour quotidienne). Ces informations sont reprises dans le Répertoire avec un délai de 24 heures par rapport à la publication sur PharmaStatut.

Médicament temporairement indisponible : symbole et affichage d'informations par survol

Une spécialité ou un conditionnement qui sera **vraisemblablement indisponible pendant 14 jours ou plus** s'affiche dans le Répertoire en grisé, assorti(e) du symbole au niveau du conditionnement concerné. L'affichage en grisé et la mention du symbole sont ajoutées dans le Répertoire avec un délai de 24 heures par rapport à la publication sur PharmaStatut.

En survolant le symbole avec le curseur, vous faites apparaître une **fenêtre contextuelle** reprenant les informations suivantes (source : AFMPS) :

- la date du début de l'indisponibilité,
- la date de retour probable,
- le motif de l'indisponibilité, et
- soit l'impact dans la pratique (p.ex. la mention que des conditionnements alternatifs sont disponibles), soit, le cas échéant, des informations supplémentaires (il faut éventuellement faire défiler la fenêtre contextuelle pour afficher toutes les informations supplémentaires). Exemple d'informations supplémentaires :
 - La mention « *Une compensation du surcoût est possible après l'importation par le pharmacien et/ou le grossiste d'un médicament en provenance de l'étranger contenant ...* », assortie du code CNK correspondant (important pour le pharmacien). Dans ce cas, le patient paie uniquement le ticket modérateur (en vertu de l'AR Compensation). Voir ci-dessous pour les détails concernant l'AR Compensation.
 - Les recommandations de la *Task Force*. Une *Task Force* est convoquée pour une réunion dédiée lorsqu'il n'existe pas d'alternative pour le médicament indisponible et que son importation depuis l'étranger s'avère impossible ou difficile (le médicament ne peut pas être importé à temps ou en quantités suffisantes). La *Task Force* se compose de représentants de l'AFMPS, de la cellule stratégique du ministre de la Santé publique et de l'INAMI, de médecins (spécialistes) selon l'indication du médicament, de pharmaciens (hospitaliers) et de représentants des patients, entre autres. Les recommandations sont également publiées sur le site web de l'AFMPS et sur PharmaStatut. Exemple : Zypadhera (exemple en vigueur à la date du 01/10/2025)
- En bas de cette fenêtre contextuelle, lorsqu'on est dans l'affichage des spécialités « par marque », vous pouvez cliquer sur « recherche d'alternatives ». Ensuite, vous pouvez cliquer sur le groupe DCI concerné pour afficher les autres médicaments qui contiennent le même principe actif et qui ont la même voie d'administration, le même dosage et une forme pharmaceutique similaire.

Arrêt définitif d'un conditionnement ou d'une spécialité : les informations restent disponibles sur notre site web pendant au moins 1 an

Deux situations sont possibles :

1. L'arrêt ne concerne qu'**un dosage, une forme pharmaceutique ou un conditionnement spécifique d'une spécialité** : le conditionnement arrêté y restera mentionné **durant une année** sous l'intitulé « Suppressions récentes » mentionné en bas de la spécialité. Exemple : Depakine® > Suppressions récentes > Depakine® sirop (exemple en vigueur à la date du 01/10/2025).
2. **La commercialisation de la spécialité dans son ensemble (tous les conditionnements) est arrêtée** : le nom de la spécialité reste mentionné pendant **au moins un an** dans le Répertoire là où la spécialité figurait, dans la rubrique «Suppressions récentes ». Exemple : Hycamtin (exemple en vigueur à la date du 01/10/2025).

Pour toute information concernant des médicaments **arrêtés depuis plus d'un an**, vous pouvez consulter les archives des versions PDF du Répertoire.

Rechercher des alternatives ayant la même composition, le même dosage et la même voie d'administration : affichage par groupe (symbole)

L'affichage « par groupe » (symbole) permet de voir rapidement s'il existe une alternative qui contient le même principe actif et qui a le même dosage, la même voie d'administration et une forme pharmaceutique similaire. Dans cet affichage, les spécialités sont classées par **groupe DCI**. [Note : DCI = dénomination commune internationale. Un groupe DCI reprend les spécialités contenant le même principe actif (ou la même combinaison de principes actifs) et ayant le même dosage, la même voie d'administration et une forme pharmaceutique similaire]

L'affichage par groupe DCI permet de comparer rapidement la taille de conditionnement, le prix et le ticket modérateur. Les colonnes « index public » et « index ticket mod. » (cf. « + plus d'infos ») permettent de comparer rapidement le prix unitaire (p. ex. prix par comprimé) pour les différentes spécialités d'un même groupe DCI.

- L'**index public** est le rapport entre le prix public par unité (p. ex. par comprimé) d'une spécialité et le prix unitaire de la spécialité la moins chère. L'index est donc égal à 1 pour la spécialité la moins chère.
- L'**index ticket modérateur** est le rapport entre le ticket modérateur par unité (p. ex. par comprimé) d'une spécialité et le ticket modérateur par unité de la spécialité la moins chère. L'index est donc égal à 1 pour la spécialité la moins chère.

Ces informations permettent donc de voir rapidement si un patient peut passer à une autre spécialité du même groupe DCI.

Attention ! Pour certains médicaments, le passage d'une spécialité à l'autre doit être évité ou abordé avec la plus grande prudence (p. ex. médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite) : cf. Intro 3. Ces médicaments sont désignés par la mention « **no switch** » dans l'affichage « par groupe » ().

Substitution par le pharmacien ?

Le pharmacien est autorisé à substituer un **médicament temporairement indisponible** (symbole dans le Répertoire) sans l'accord préalable du prescripteur. **Attention !** Le pharmacien **doit avoir l'accord du prescripteur** pour les médicaments désignés par la mention « **no switch** »* ou « **no DCI** »** sur notre site web. Pour savoir si un médicament est « no switch » ou « no DCI », voir l'affichage « par groupe » (symbole) : par exemple infliximab (no DCI) et sotalol (no switch). Pour en savoir plus sur la substitution par le pharmacien, cf. Folia d'octobre 2022.

* : la mention « **no switch** » signifie que le passage d'une spécialité à l'autre doit de préférence être évité ou abordé avec la plus grande prudence (p. ex. médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite) : cf. Intro 3.

** : la mention « **no DCI** » signifie qu'il est déconseillé de prescrire le médicament en dénomination commune internationale (p. ex. médicament d'origine biologique, contraception multiphasique). Cf. Intro 3. concernant les infos relatives à la prescription en DCI

Importation de médicaments indisponibles

Dans certains cas, on peut importer un médicament qui n'est (temporairement) plus disponible sur le marché belge. Il peut être importé par la firme, un grossiste ou le pharmacien.

Le médicament ne peut pas être importé s'il a été suspendu ou interdit pour des raisons de santé publique.

Symbole : importation par la firme ou un grossiste

Importation par la firme

- Dans le cas d'une indisponibilité temporaire « critique » d'un médicament disposant d'une AMM pour la Belgique, l'**AFMPS peut accorder une « dérogation » à la firme (titulaire de l'AMM)** en vue d'importer le même médicament de l'étranger et de le commercialiser en Belgique. Les médicaments pour lesquels la firme a reçu une « dérogation » ne sont pas indiqués comme étant indisponibles dans le Répertoire, mais ils affichent le symbole au niveau du conditionnement. Exemple : Minirin® spray nasal (exemple en vigueur à la date du 01/10/2025).
- **Le survol du symbole avec le curseur** ouvre une fenêtre qui indique de quelle spécialité importée il s'agit et son pays d'origine (source : AFMPS) (! le nom de la spécialité étrangère peut être différent de celui de la spécialité belge).
- **Le médecin** rédige la prescription comme il en a l'habitude (en cas de prescription en nom de marque, c'est le nom de marque de la spécialité belge qui doit être mentionné).
- **Le pharmacien** délivre un conditionnement auquel est ajouté une notice belge dans les trois langues nationales.
- Si l'AFMPS accorde une « dérogation » à la firme, le prix et les modalités de remboursement sont identiques à ceux qui s'appliquent à la spécialité belge indisponible. Les frais de transport sont toujours à charge de la firme.
- **Note** : il y a un délai de 24 heures entre la publication de l'importation par la firme (« dérogation ») sur PharmaStatut et l'ajout du symbole au niveau du conditionnement dans le Répertoire.

Importation par un grossiste

- Depuis le 1^{er} novembre 2024, dans le cas d'une indisponibilité temporaire « critique » - et sous certaines conditions -, les grossistes peuvent importer et distribuer un médicament alternatif qui ne dispose pas d'une AMM pour la Belgique (en vertu de l'AR « Besoins spéciaux », infos via le site web de l'AFMPS). Le médicament concerné n'est pas indiqué comme étant indisponible dans le Répertoire, mais il est assorti du symbole au niveau du conditionnement. Exemple : Colchicine Opocalcium® (exemple

en vigueur à la date du 01/10/2025).

- **Le survol du symbole avec le curseur** ouvre une fenêtre qui indique de quelle spécialité importée il s'agit et son pays d'origine (source : AFMPS) (! le nom de la spécialité étrangère peut être différent de celui de la spécialité belge).
- **Le médecin** rédige la prescription comme il en a l'habitude, mais le conditionnement de la spécialité importée peut être plus grand. Dans ce cas, le médecin doit rédiger une ordonnance adaptée au conditionnement importé.
- **Le pharmacien** délivre un conditionnement contenant la notice du pays d'origine. Il n'y est pas ajouté de notice belge (sauf exception).
- Dans certains cas, le remboursement de la spécialité importée est possible en vertu de l'**AR Compensation** : cette information est disponible en survolant le symbole avec le curseur. Voir ci-dessous pour les détails concernant l'AR Compensation.
- **Note** : il y a un délai de 24 heures entre la publication de l'importation par le grossiste sur PharmaStatut et l'ajout du symbole au niveau du conditionnement dans le Répertoire.

Importation par le pharmacien

- Un médicament peut également être importé par le pharmacien, moyennant le respect de procédures spécifiques.
- **Procédure pour le médecin** : le prescripteur doit
 - 1- rédiger **une prescription au nom du patient** et
 - 2- **compléter la Déclaration du médecin**, par laquelle il atteste que le patient ne peut pas être traité de manière adéquate avec les médicaments disponibles en Belgique. La Déclaration du médecin peut être rédigée pour une durée de traitement de 1 an maximum. Les logiciels de prescription homologués proposent un lien vers la Déclaration du médecin.

- La déclaration du médecin doit également être établie pour l'importation d'un médicament autorisé indisponible, même si le document précise seulement « un médicament pour lequel aucune autorisation de mise sur le marché en Belgique n'a été octroyée ». Le texte de la déclaration ne doit pas être adapté par le prescripteur.
- Le médicament peut être prescrit sous le nom de la spécialité ou en DCI.

- **Procédure pour le pharmacien** :

- Le pharmacien ne peut délivrer une spécialité en provenance de l'étranger (qui est enregistrée dans le pays d'origine) que s'il dispose de la prescription et de la déclaration du médecin. La déclaration du médecin doit être conservée pendant dix ans.

- Pour les stupéfiants et les substances psychotropes, une autorisation d'importation est également requise. Le pharmacien doit en faire la demande préalable à la Team Stupéfiants de l'AFMPS, en joignant une copie de la déclaration du médecin à sa demande.
- Dans une officine ouverte au public, le pharmacien ne peut constituer une réserve qu'en fonction de la durée du traitement prévue pour le patient concerné (max. 1 an). Un pharmacien hospitalier peut toutefois constituer une réserve pour un groupe de patients se trouvant sous la responsabilité directe du médecin spécialiste, moyennant une demande écrite et une déclaration du médecin.

- Le pharmacien délivre un conditionnement contenant la notice du pays d'origine. Il n'y est pas ajouté de notice belge.

- Dans certains cas, le remboursement de la spécialité importée est possible en vertu de l'**AR Compensation** : cette information est disponible en survolant le symbole avec le curseur. Voir ci-dessous pour les détails concernant l'AR Compensation.

Coût et remboursement des médicaments importés par le grossiste ou le pharmacien

- Un médicament importé de l'étranger par le grossiste ou le pharmacien **agénalement** un coût supérieur pour le patient. La raison : prix du médicament souvent plus élevé à l'étranger + frais d'importation, et pas de remboursement.
- Cependant, **depuis le 1^{er} janvier 2025**, en vertu de l'**AR Compensation** (plus d'infos sur site de l'INAMI), le patient paie uniquement le ticket modérateur pour certains de ces médicaments importés. Ceci s'applique aux pénuries temporaires de médicaments, que l'AFMPS juge « critiques » ET pour lesquelles les conditionnements importés sont remboursés par l'INAMI. Dans le Répertoire, pour les médicaments qui relèvent de l'AR Compensation, on trouve en survolant les **symboles** ou , l'information suivante : « *Une compensation du surcoût est possible après l'importation par le pharmacien et/ou le grossiste d'un médicament en provenance de l'étranger contenant ...* », ainsi que le code CNK spécifique (important pour le pharmacien). **Exemples** : Creon® 5000/3600/200 (symbole), Colchicine Opocalcium® (symbole) (exemples en vigueur à la date du 01/10/25).

- Une liste régulièrement actualisée des spécialités concernées est publiée sur le site web de l'INAMI > 'Spécialités éligibles à l'AR Compensation' (fichier Excel).
- Le surcoût (p. ex. les frais de port) est financé par une contribution d'indisponibilité. Cette contribution est un mécanisme de solidarité auquel contribuent toutes les firmes titulaires d'une AMM pour des spécialités pharmaceutiques remboursables.

- **Note :** ne pas confondre l'AR Compensation et le Chapitre IVbis.

Le Chapitre IVbis regroupe les spécialités pour usage spécialisé qui ne sont pas autorisés en Belgique et pour lesquels il n'y a pas d'alternative autorisée disponible sur le marché belge. Les spécialités du Chapitre IVbis sont remboursables après importation par le pharmacien. Le remboursement se fait uniquement sous certaines conditions, après l'accord du médecin-conseil de l'organisme assureur. Une version actualisée de la liste peut être consultée sur le site web de l'INAMI. Pour plus de détails sur le Chapitre IVbis, cliquez ici.

Quelques commentaires

- Nous constatons que les indisponibilités de médicaments constituent un problème persistant pour le médecin, le pharmacien et le patient. Il est important d'informer au mieux en la matière, et diverses instances y œuvrent de concert. Le CBIP est l'une de ces sources d'information.
- Il est **problématique** que la « date de retour sur le marché » soit parfois reportée à plusieurs reprises, et ce peu avant le retour attendu. Bien que cela soit administrativement correct, cela crée des problèmes dans la pratique.
- Il arrive parfois qu'une indisponibilité temporaire ou un arrêt définitif ait un impact considérable pour la pratique, p. ex. s'il n'y a pas d'autre solution disponible. Le CBIP détaille ce type de situation dans la rubrique « Nouveautés médicaments » (cf. notre newsletter hebdomadaire et les Folia) ainsi que dans la rubrique Mises à jour médicaments (cf. onglet « Publications » dans l'en-tête de notre site web).
- Dans la pratique, il arrive parfois qu'un conditionnement soit disponible selon notre site web et selon PharmaStatut, mais que le pharmacien ne puisse **pas le commander** chez le grossiste. Ce phénomène peut s'expliquer par une indisponibilité de moins de 14 jours alors que, comme nous le mentionnons plus haut, une « indisponibilité temporaire » n'est publiée sur PharmaStatut et dans le Répertoire que si sa durée probable est de 14 jours ou plus. Une autre explication possible est que le titulaire de l'AMM n'a pas notifié l'indisponibilité à l'AFMPS. L'AFMPS donne dès lors la possibilité aux pharmaciens d'officine, aux pharmaciens hospitaliers et aux grossistes-distributeurs de signaler les suspicions d'indisponibilité à la firme pharmaceutique et à l'AFMPS via PharmaStatut (et les encourage à le faire).

Pas de lien causal entre le paracétamol et l'autisme

Depuis quelques jours, des propos venant du gouvernement américain évoquent un possible lien entre la prise de paracétamol pendant la grossesse et le risque d'autisme chez l'enfant. Nous présentons les positions de nos sources de référence : *Lareb* (avec une publication récente du 22 septembre) et le *CRAT*. Nous mentionnons également les publications récentes de *Gezondheid en Wetenschap* (partenaire EBM du CBIP), l'*Organisation Mondiale de la Santé* (OMS) ainsi que les avis de l'*Agence fédérale des médicaments et des produits de santé* (AFMPS) et de l'*Agence européenne des médicaments* (EMA), à la suite des informations parues dans la presse.

Messages clés

- Depuis quelques jours, plusieurs articles de presse rapportent les propos du gouvernement américain qui a évoqué un possible lien entre la prise de paracétamol pendant la grossesse et le risque d'autisme chez l'enfant.
- Toutefois, à ce jour, aucun lien de causalité n'a été prouvé. Les études prenant en compte les facteurs familiaux et génétiques ne montrent même pas de lien du tout.
- Le **positionnement du CBIP** reste d'application: le paracétamol peut être utilisé de manière sûre pendant la grossesse. Mais, comme pour tous les médicaments durant la grossesse, il doit être utilisé à la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible (voir 8.2.1. Paracétamol).

Depuis quelques jours, les autorités américaines évoquent un possible lien entre la prise de paracétamol pendant la grossesse et le risque d'autisme chez l'enfant. Leur déclaration se base sur une étude de Prada et al. (août 2025). Toutefois le premier auteur de l'étude citée, Diddier Prada, précise dans des articles de presse: «*Nous montrons que l'acétaminophène (le nom du paracétamol aux États-Unis, ndlr) est associé à un risque plus élevé, mais pas qu'il en est la cause. Il s'agit de choses très différentes*».

Face à ces informations relayées dans la presse, il est important de rappeler l'état actuel des connaissances scientifiques. Le CBIP souhaite, à travers ce court article, faire le point sur les données disponibles, en s'appuyant sur sa méthodologie habituelle concernant les médicaments pendant la grossesse et l'allaitement (voir Intro 2.6. Rubrique « Grossesse et Allaitement »). Nous présentons les positions de nos sources de référence : le *Lareb* (avec une publication récente du 22 septembre) et le *CRAT* (pour notre méthodologie, voir Intro 2.6. Rubrique « Grossesse et Allaitement »). Nous mentionnons également les publications récentes de *Gezondheid en Wetenschap* (partenaire EBM du CBIP), l'*Organisation Mondiale de la Santé* (OMS) ainsi que les avis de l'*Agence fédérale des médicaments et des produits de santé* (AFMPS) et de l'*Agence européenne des médicaments* (EMA), à la suite des communications des autorités américaines.

Selon notre source Lareb¹, de nombreuses études quant à l'effet à long terme de l'exposition au paracétamol pendant la grossesse ont été réalisées. Certaines études montrent une corrélation possible entre le paracétamol et un risque accru d'asthme, de cryptorchidie, de troubles du comportement (TDAH, autisme) ou d'autres conséquences négatives pour l'enfant en cas d'utilisation à long terme pendant la grossesse. Mais ces résultats **ne sont pas sans équivoque** car beaucoup de ces études présentent des **limites importantes**.

Certaines études font état d'un risque légèrement accru de ces troubles du développement en cas d'utilisation prolongée durant la grossesse, mais il y a d'importantes réserves :

- Il existe de grandes différences de qualité entre les études ;
- Il y a de grandes chances de biais ou de facteurs de confusions dans les études, ce qui peut contribuer à expliquer l'effet observé (p.ex. le paracétamol pris pour de la fièvre, en raison d'une infection) ;
- Le diagnostic des troubles du développement est très différent entre les études et est souvent uniquement basé sur les symptômes rapportés par les parents ;
- Les facteurs héréditaires et les troubles chez les parents peuvent avoir un impact (NB : certainement concernant l'autisme (CBIP) ;
- Dans la plupart des études, le risque mis en évidence est très faible (Odds ratio autour de 1) et dans certaines, aucune augmentation du risque n'a été mise en évidence ;
- Certaines études font état d'effets inexplicables, par exemple un risque plus élevé si le père a pris du paracétamol après la grossesse !

Sur base de l'ensemble de ces limites et de l'hétérogénéité des études, il est impossible d'établir un lien causal. D'autres études de meilleure qualité sont nécessaires.

Notre autre source, Le CRAT², mentionne que les données publiées chez les femmes enceintes exposées au paracétamol sont très nombreuses, quel que soit le terme de la grossesse, et qu'aucun effet malformatif, fœtal ou néonatal attribuable au traitement n'a été retenu à ce jour.

Le CRAT souligne que certaines études ont établi un lien entre l'exposition in utero au paracétamol et les troubles du développement, ainsi que d'autres affections telles que la cryptorchidie et l'asthme/la respiration sifflante. Cependant, à ce jour, les **biais méthodologiques** de ces études ne permettent pas de retenir ces associations comme causales.

Un article récent de Gezondheid en wetenschap³, un de nos partenaires EBM, souligne également qu'aucun lien causal entre le paracétamol et l'autisme n'a été démontré. *Gezondheid en Wetenschap* indique qu'un lien avait été observé dans d'anciennes études observationnelles. Cependant, des recherches récentes de meilleure qualité (Ahlqvist et al., JAMA 2024) ne montrent pas de relation causale lorsqu'on tient compte des facteurs de risque familiaux et génétiques. Il est également fait référence à un commentaire de Damkier et al. dans *Obstetrics & Gynecology* (2025), dont la conclusion est : « *Il est peu probable qu'une exposition in utero au paracétamol entraîne une augmentation cliniquement significative du risque de TDAH ou de trouble du spectre autistique.* »

L'**Organisation mondiale de la Santé** (OMS)⁴ souligne qu'il n'existe actuellement aucune preuve scientifique concluante établissant un lien entre l'autisme et l'utilisation de paracétamol pendant la grossesse.

L'**Agence fédérale des médicaments et des produits de santé** (AFMPS)⁵ et l'**Agence européenne des médicaments** (EMA)⁶ sont catégoriques : sur la base des données disponibles, il n'existe aucune preuve qu'une prise de paracétamol pendant la grossesse provoque de l'autisme chez l'enfant.

La Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique (FIGO)⁷ souligne à nouveau que l'article de Prada et al. (août 2025) présente de graves limites méthodologiques compromettant sa fiabilité. Bien que basé sur 46 études, beaucoup reposent sur l'auto-déclaration de l'usage du paracétamol, exposant à un fort biais de mémoire. L'absence de données précises sur les doses et la durée d'exposition empêche toute analyse dose-réponse. En conclusion, la FIGO rappelle que les études les plus robustes ne démontrent aucun lien de causalité entre paracétamol pendant la grossesse et autisme, et recommande de maintenir son usage lorsque médicalement indiqué.

Conclusion du CBIP

A ce jour, les données disponibles ne permettent donc pas d'établir un lien causal entre l'exposition in utero au paracétamol et l'autisme. Si certaines études suggèrent des associations, leurs limites méthodologiques ne permettent pas de conclure à un effet causal. Les corrélations sont fréquentes dans les études épidémiologiques, mais l'analyse critique de différents organismes scientifiques montre que la relation de cause à effet **n'est pas prouvée**, et les études prenant en compte les facteurs familiaux et génétiques ne montrent pas de corrélation.

Le positionnement du CBIP reste d'application, **le paracétamol peut être utilisé de manière sûre pendant la grossesse**. Comme pour tous les médicaments durant la grossesse, il doit être utilisé à la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible (voir 8.2.1. Paracétamol).

Noms des spécialités concernées :

- Paracétamol: Algostase Mono®, Dafalgan®, Panadol®, Paracetamol(e), Perdolan® (voir Répertoire).
- Associations paracétamol + caféine / + acide acétylsalicylique/ + acide acétylsalicylique + caféine / + AINS (voir Répertoire)
- Associations paracétamol + opioïdes (voir Répertoire)
- Assocations paracétamol + chlorphénamine (voir Répertoire)
- Assosciations paracétamol + vasoconstricteur oral (voir Répertoire)

Sources

1 Lareb, Paracetamol tijdens de zwangerschap, consulté le 23/09/25. Voir également le communiqué de Lareb du 22/09/2025.

2 Le CRAT, Paracétamol – Grossesse, consulté le 23/09/25.

3 Gezondheid en wetenschap. Paracetamol nemen tijdens de zwangerschap veroorzaakt geen autisme Publié le 10/09/2025. Consulté le 23/09/25.

4 OMS, WHO statement on autism-related issues News, 24/09/25.

5 AFMPS. Le paracétamol reste sûr pendant la grossesse. Actualités, 24/09/2025.

6 EMA. Use of paracetamol during pregnancy unchanged in the EU. News 23/09/2025.

7 FIGO. Paracetamol (acetaminophen) use during pregnancy and autism risk: evidence does not support causal associationconsulté le 30/09/25.

Le Répertoire “édition 2025”: dernière série de chapitres mis à jour

La révision annuelle du Répertoire Commenté des Médicaments se fait progressivement sur l’année. Une dernière série de chapitres vient d’être révisée et publiée en ligne: **Introduction, Sang et coagulation, Gynéco-obstétrique, Douleur et fièvre, Système nerveux, Oto-Rhino-Laryngologie, Médicaments divers**. Le chapitre **Obésité**, qui était traditionnellement classé sous les Médicaments divers, est désormais classé sous le chapitre Système hormonal.

Le Répertoire a en outre subi quelques changements importants cette année.

Nous tenons à remercier tous les experts qui nous ont envoyé leurs commentaires pour cette édition.

Changements importants dans tout le Répertoire

1. Réévaluation et reformulation de la rubrique *Positionnement* dans tous les chapitres :

Le Répertoire Commenté des Médicaments est accrédité par le Centre belge pour l’Evidence-Based Medicine (CEBAM) en tant que “source d’informations EBP (*evidence based practice*) sans recommandations” (voir <https://www.cebam.be/fr/validation>). Le CBIP a pour objectif de fournir des informations fondées sur des preuves concernant l’efficacité et la sécurité des médicaments, mais ne développe pas de guides de pratique clinique. Dans cette optique, nous avons revu ces dernières années toutes les rubriques “*Positionnement*”, en les reformulant là où nécessaire, afin de refléter les données probantes actuellement disponibles sans formuler de recommandations.

2. Ajout de références dans tous les chapitres :

Toujours dans le cadre de l’accréditation par le CEBAM, des références de sources EBP certifiées par le CEBAM et de publications scientifiques ont été ajoutées tout au long du Répertoire, en particulier dans la rubrique “*Positionnement*”, afin de mieux documenter les données.

3. Intégration progressive du Formulaire de Soins aux Personnes Âgées dans le Répertoire :

Afin de mieux faire connaître les informations pharmacothérapeutiques issues du Formulaire de Soins aux Personnes Âgées, celles-ci sont intégrées progressivement dans le Répertoire. Ces informations seront désormais regroupées dans une nouvelle rubrique “*Patients âgés*” (voir Intro.2.7. La rubrique “*Patients âgés*”). Vous trouverez cette rubrique dans tous les chapitres de cette mise à jour ainsi que dans les chapitres *Système respiratoire, Système hormonal, Système urogénital, Pathologies ostéo-articulaires, Infections, Minéraux et vitamines, Dermatologie, Ophtalmologie*. Dans les mois à venir, vous verrez apparaître cette rubrique dans les autres chapitres également.

Mise à jour annuelle de la dernière série de chapitres

Comme chaque année, cette mise à jour a été réalisée avec l’aide de nombreux experts. Vous trouverez de plus amples informations sur le contenu et la méthodologie des rubriques des différents chapitres dans l’Introduction du Répertoire (voir Intro.2. Guide d’utilisation et fondement scientifique du Répertoire).

Les principales nouveautés des chapitres mis à jour sont détaillées ci-dessous.

- Intégration de la nouvelle rubrique “*Patients âgés*” dans tous les chapitres de cette mise à jour.
- **Introduction**
 - Intro.2.1. Fondement scientifique du Répertoire et 2.2. Rubrique “Positionnement”
 - Nous expliquons plus en détail ce que signifie concrètement l’accréditation du Répertoire en tant que “source d’informations EBP (*evidence based practice*) sans recommandations” pour nos informations dans la rubrique “*Positionnement*”.
 - Intro.2.11.15. Importation de médicaments indisponibles en Belgique et médicaments bénéficiant d’une “dérégulation”
 - Nous précisons que depuis le 1er janvier 2025, le patient paie uniquement le ticket modérateur pour certains médicaments importés de l’étranger. Il s’agit d’indisponibilités temporaires de médicaments désignées comme “critiques” par l’AFMPS **et** pour lesquelles les conditionnements importés sont remboursés par l’INAMI (“AR Compensation”, en vigueur depuis le 1/1/2025).
 - Intro.6.2.2. Allongement de l’intervalle QT et torsades de pointes
 - Les informations ont été mises à jour conformément à l’article paru dans les Folia de septembre 2024.
 - Intro.6.2.3. Effets indésirables anticholinergiques
 - Les informations ont été révisées (notamment la liste des médicaments anticholinergiques), en tenant compte de l’article “*Les anticholinergiques font-ils perdre la mémoire ?*” publié dans les Folia de novembre 2024.

- Intro.6.2.4. Syndrome sérotoninergique
 - Les informations ont été révisées (notamment la liste des médicaments en cause). Un article détaillé sur le syndrome sérotoninergique sera publié dans les Folia du mois d'octobre.
- Intro7.2. Médicaments de la trousse d'urgence du généraliste
 - Les informations sont désormais entièrement basées sur les guidelines du WOREL : "Guide de pratique clinique pour la prise en charge des urgences en première ligne de soins" (partie 1 et partie 2). Un nouveau tableau est proposé : "Tableau If. Que contient la trousse d'urgence du généraliste ? (source : WOREL)".
- Intro.7.3. Traitement des réactions anaphylactiques en première ligne
 - Le "Tableau Ig. Dose d'adrénaline (syn. épinéphrine)" indique également la dose des auto-injecteurs.
- **Sang et coagulation**
 - 2.1.2. Anticoagulants
 - Nouvelles informations concernant le score CHA₂DS₂-VAS_c dans la rubrique "Positionnement".
- **Gynéco-obstétrique**
 - 6.2. Contraception
 - Ajout de données concernant le risque de cancer du sein sous progestatifs seuls dans la rubrique "Positionnement".
 - 6.2.2. Progestatifs à usage contraceptif
 - Ajout d'un tableau de recommandations en cas d'oubli de pilule à base de progestatif seul.
 - 6.2.4. Contraception d'urgence
 - Ajout de recommandations pour les femmes en surpoids ou après une chirurgie bariatrique.
 - 6.3. (Péri)ménopause et substitution hormonale
 - Modification des rubriques "Positionnement" et "Effets indésirables" pour le traitement hormonal de la ménopause, la tibolone et la prastérone.
- **Douleur et fièvre**
 - 8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur
 - Ajout d'informations supplémentaires dans le traitement de la colique néphrétique et de la colique intestinale (dans la rubrique "Positionnement", partie douleurs nociceptives viscérales aiguës).
 - Ajout d'informations supplémentaires dans la rubrique "Positionnement" sur l'utilisation des antidépresseurs dans le traitement des lombalgies chroniques.
 - Le sous-chapitre 8.3.2. Associations a été scindé. Il existe désormais un sous-chapitre 8.3.2. Associations analgésiques + opioïdes et un nouveau sous-chapitre 8.3.3. Associations opioïdes + antagoniste opioïde.
- **Système nerveux**
 - 10.1.1. Benzodiazépines
 - Les informations concernant le positionnement du midazolam ont été révisées, incluant le midazolam par voie buccale dans les crises convulsives aiguës prolongées.
 - 10.2. Antipsychotiques
 - Mention des rubriques "Indications", "Contre-indications" et "Précautions particulières" par classe.
 - Rubrique "Effets indésirables": classement des antipsychotiques en fonction de leur risque de prise poids cliniquement significative.
 - Nous ne mentionnons plus que les posologies pour les indications de première ligne.
 - 10.3. Antidépresseurs
 - Rubrique "Positionnement": classification modifiée, distinguant la dépression, l'anxiété et d'autres pathologies.
 - Mention des rubriques "Indications" et "Précautions particulières" par classe.
 - Outre la posologie pour la dépression, des posologies sont également mentionnées pour d'autres indications de première ligne mentionnées dans le RCP.
 - 10.4. Médicaments du TDAH et de la narcolepsie
 - Ce chapitre a été divisé en deux sous-chapitres distincts: 10.4.1. Médicaments du TDAH et 10.4.2. Médicaments de la narcolepsie.
 - 10.5.1. Médicaments utilisés dans la dépendance à l'alcool
 - Positionnement plus précis des médicaments utilisés dans le sevrage éthylique.
 - 10.5.2. Médicaments utilisés dans la dépendance à la nicotine
 - La rubrique "Positionnement" aborde la place des e-cigarettes dans le sevrage tabagique.
 - La rubrique "Grossesse et allaitement" a été détaillée.
 - 10.6.1. Lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase
 - La rubrique "Positionnement" précise la place du traitement par lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase en traitement initial chez les patients plus jeunes.

- 10.6.2. Agonistes dopaminergiques
 - Nous mentionnons dans la rubrique “Positionnement” que les agonistes dopaminergiques sont de plus en plus souvent utilisés en deuxième intention dans le syndrome des jambes sans repos (effets indésirables plus fréquents et risque de phénomène d’augmentation (aggravation paradoxale du syndrome sous l’effet d’un traitement prolongé)).
- 10.7. Antiépileptiques
 - Réévaluation, développement et restructuration des rubriques “Positionnement” (surtout en ce qui concerne les indications hors épilepsie et les indications *off-label*), “Effets indésirables” et “Grossesse et allaitement”, dans tous les sous-chapitres.
 - Pour certains antiépileptiques couramment utilisés qui n’avait pas encore de posologie dans le Répertoire, une posologie dans l’épilepsie a été ajoutée.
- 10.7.2.2 Gabapentine et 10.7.2.3. Prégabaline
 - Ajout de l’indication *off-label* “syndrome des jambes sans repos” dans la rubrique “Positionnement”.
- 10.9.1.1. Triptans
 - L’indication “algie vasculaire de la face” a été ajoutée et une posologie est mentionnée pour les triptans dont le RCP mentionne cette indication.
- **Oto-Rhino-Laryngologie**
 - 17.1 Médicaments à usage otique
 - Ajout d’informations concernant la place du traitement médicamenteux de l’otite externe en cas d’absence d’amélioration clinique ainsi que chez les patients diabétiques et immunodéprimés.
 - Création d’un positionnement relatif au traitement des bouchons de cérumen.
 - Ajout d’informations concernant la solution auriculaire à base d’hydrocortisone (sélectionnée par le Formulaire de soins aux personnes âgées): ototoxicité du propylène glycol et précaution de ne pas utiliser la solution plus de 2 semaines consécutives.
 - 17.3. Rhinite et sinusite
 - La rubrique “Grossesse et allaitement” a été complétée pour les médicaments à usage oral et à usage nasal.
 - Les posologies ont été complétées pour certaines spécialités.
 - 17.3.2.3. Médicaments à usage nasal contre la rhinite allergique
 - Le rubrique “Positionnement” a été retravaillé.
 - Les effets indésirables des anti-histaminiques ont été ajoutés.
 - 17.4. Affections oropharyngées
 - Le positionnement relatif aux aphtes sévères et récidivants a été complété.
 - Des effets indésirables ont été ajoutés pour la chlorhexidine et le flurbiprofène.
- **Médicaments divers**
 - 20.1.1.3. Vitamine K comme antidote aux antagonistes de la vitamine K
 - Une rubrique “Précautions particulières” a été ajoutée: la vitamine K ne doit pas être administrée par voie intramusculaire lorsqu’elle est utilisée comme antidote.
 - 20.1.1.5. Andexanet alfa comme antidote de l’apixaban et du rivaroxaban
 - Le rapport bénéfice/risque a été davantage documenté, en s’appuyant sur une étude réalisée en 2024.
 - 20.1.1.6. Glucagon et glucose en cas d’hypoglycémie
 - La rubrique “Effets indésirables” a été complétée: le glucose hypertonique par voie IV peut causer des lésions tissulaires en cas d’extravasation.
- **Obésité**
 - Le sous-chapitre Obésité, qui faisait partie du chapitre 20. Divers médicaments, a été déplacé vers le chapitre 5. Système hormonal.
 - 5.2. Obésité
 - Le “Positionnement” a été retravaillé pour tenir compte des nouvelles données dans l’obésité concernant principalement le sémaglutide et le tirzépatide.
 - 5.2.1. Analogues du GLP-1 et 5.2.2. Doubles analogues GIP/GLP-1
 - Les analogues du GLP-1 et les doubles analogues GIP/GLP-1 sont dorénavant discutés dans 2 sous-chapitres différents.
 - Sémaglutide: l’atteinte ischémique du nerf optique (signal) a été rajoutée dans la liste des effets indésirables.
 - 5.2.3. Orlistat et 5.2.4. Naltrexone + bupropion
 - Des rubriques “Grossesse et allaitement” ont été ajoutées.

Remerciements aux experts

Lors de la révision annuelle, les différents chapitres du Répertoire sont relus par des experts en chaque matière. Nous avons demandé aux experts de déclarer les intérêts qui pourraient mener à des conflits d’intérêt.

Nous remercions les experts qui nous ont envoyé leurs commentaires pour « l'édition 2025 » du Répertoire : K. Allegaert, H. Beele, M. Berlière, A. Berquin, E. Bottiau, K. Boussery, P. Calle, S. Callens, P. Carillo-Santistevé, R. Cauwels, M. Ceulemans, S. Croubels, A. Daloze, C. Daumerie, G. De Backer, T. De Backer, F. De Bièvre, F. De Keyser, E. De Leenheer, M. De Lausnay, A. De Sutter, P-H Deprez, P. Durez, K. Everaert, V. Jong, B. Keymeulen, G. Laekeman, B. Lapauw, R. Lefebvre, J. Longueville, U. Maniewski-Kelner, J. Marlier, C. Martin, F. Matthys, B. Morlion, M.C. Nassogne, F. Nobels, S. Patris, A. Peeters, M. Petrovic, H. Reyhler, T. Roisin, P. Santens, J. Schoenen, S. Smet, H. Theeten, J. Van Acker, L. Van Bortel, S. Van Wessel, H. Verhelst, J. Warlin, R. Westhovens, C. Wyns. Nous vous prions de nous excuser si nous avons oublié de mentionner quelqu'un.

Les personnes suivantes font partie du groupe de travail pour le *Formulaire de soins aux personnes âgées* (voir Intro.6.6. Médicaments chez la personne âgée – Formulaire de soins aux personnes âgées – Sélections 80+): A. Dahmane, B. D'Hooghe, M. Hanset, B. Henkens, G. Mertens, A. Parada, S. Valentin, J. Van Elsen, K. Venneman, E. Vincke, H. Warie. Nous tenons à les remercier pour leur collaboration à la mise à jour des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*.

Quelques symboles du Répertoire ont été modifiés

Quelques symboles ont changé de look dans le Répertoire. Voir le **tableau** ci-dessous pour un aperçu des anciens et nouveaux symboles. Les symboles du Répertoire sont ainsi conformes à ceux utilisés dans notre nouvelle application mobile. La signification des symboles n'a pas changé.

Téléchargez ici le guide des symboles du CBIP, ou allez dans la boîte à outils.

Tableau: anciens et nouveaux symboles, et leur signification

Nouveau symbole	Ancien symbole	Signification
	□	Indisponibilité temporaire (pour plus d'explications, voir Intro.2.11.14.)*
	□	Importation par la firme ("dérogation") ou le grossiste (pour plus d'explications, voir Intro.2.11.15.)*
(par ex.)	□	Remboursement selon le chapitre IV ou VIII, c.-à-d. moyennant l'autorisation du médecin-conseil de l'organisme assureur, soit via contrôle <i>a priori</i> , soit en mentionnant "tiers payant applicable" pour certains médicaments (voir Intro.2.11.19.)
(par ex.)	□	Remboursement selon le chapitre II, c.-à-d. sans autorisation préalable du médecin-conseil de l'organisme assureur, mais avec contrôle <i>a posteriori</i> (voir Intro.2.11.19.)
	□	Médicament remboursé « bon marché » (pour plus d'explications, voir Intro.5.7.)
	□	Médicament remboursé n'appartenant pas à la catégorie des médicaments « bon marché » (pour plus d'explications, voir Intro.5.7.)

* Dans les semaines qui viennent, nous publierons l'article « **Médicaments indisponibles : quelles infos pouvez-vous retrouver sur le site web du CBIP ?** », dans lequel ces symboles seront expliqués plus en détail.

Nouvelles données sur le vaccin antigrippal à haute dose

Dans les Folia de septembre 2025, nous avions abordé la vaccination antigrippale. De nouvelles données ont été publiées depuis. Deux études randomisées ont évalué l'efficacité du vaccin antigrippal à haute dose en prévention des hospitalisations chez les patients âgés, en comparaison avec le vaccin à dose standard.

Messages clés

- Deux nouvelles études ouvertes, randomisées et contrôlées, menées chez des personnes de plus de 65 ans, ont examiné l'effet du vaccin antigrippal à haute dose sur l'hospitalisation, par rapport au vaccin à dose standard.
- Dans une seule des deux études, le vaccin à haute dose a été associé à une réduction significative du critère d'évaluation primaire, « hospitalisation pour grippe ou pneumonie ».
- Les deux études ont observé une réduction des critères d'évaluation secondaires « hospitalisation pour grippe » et « hospitalisation pour cause cardiorespiratoire » chez les personnes âgées vaccinées avec le vaccin à haute dose. Aucune différence en termes de mortalité n'a été constatée.
- Ces études portent uniquement sur le vaccin antigrippal à haute dose par rapport au vaccin antigrippal à dose standard, et ne concernent donc pas le vaccin adjuvanté.

Nouvelles données

- Dans l'article Folia de septembre 2025, il avait été conclu que la valeur ajoutée clinique des vaccins antigrippaux renforcés (adjuvantés ou à haute dose) n'était que faiblement étayée. La recommandation d'utiliser ces vaccins chez les ≥65 ans, dans l'avis 9879 du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)¹, reposait sur une seule étude observationnelle menée durant une seule saison grippale.
- Depuis, deux nouvelles études ont apporté des données supplémentaires sur l'efficacité du vaccin antigrippal à haute dose chez les personnes âgées : une étude danoise² et une étude espagnole³.
- Il s'agit de deux études ouvertes, randomisées et contrôlées, menées auprès de personnes de 65 ans ou plus. Le critère d'évaluation primaire était un critère combiné d'hospitalisation pour grippe ou pneumonie, entre 14 jours après la vaccination et le 31 mai de l'année suivant la vaccination.
- L'étude danoise² n'a constaté aucun bénéfice sur le critère d'évaluation primaire. Il y avait bien une réduction du nombre d'hospitalisations pour grippe et du nombre d'hospitalisations pour cause cardiorespiratoire avec le vaccin à haute dose par rapport au vaccin à dose standard, mais il s'agissait là de critères d'évaluation secondaires. Aucun bénéfice n'a été observé sur les autres critères d'évaluation secondaires (hospitalisation pour pneumonie, hospitalisation toutes causes, mortalité).
- L'étude espagnole³ a, en revanche, constaté un effet positif du vaccin antigrippal à haute dose sur le critère d'évaluation primaire. Un bénéfice a également été observé sur les critères secondaires « hospitalisation pour grippe » et « hospitalisation pour cause cardiorespiratoire ». Aucun bénéfice n'a été observé sur les autres critères secondaires (hospitalisation pour pneumonie, hospitalisation toutes causes, mortalité).

L'étude danoise² a inclus 332 438 participants, âgés de 73,7 ans en moyenne. L'étude s'est déroulée sur 3 saisons grippales.

Voici les principaux résultats de cette étude (les résultats significatifs sont signalés en gras) :

- Le critère d'évaluation primaire « hospitalisation pour grippe ou pneumonie » ne différait pas entre les deux groupes : il est survenu chez 1 138 patients (0,68%) dans le groupe ayant reçu le vaccin à haute dose et chez 1 210 patients (0,73%) dans le groupe ayant reçu le vaccin à dose standard (efficacité vaccinale relative : 5,9% ; IC à 95,2% : -2,1 à 13,4 ; différence non statistiquement significative).
- Résultats pour les critères d'évaluation secondaires :
 - Le nombre **d'hospitalisations pour grippe** différait entre les deux groupes : 0,06% dans le groupe ayant reçu le vaccin à haute dose, contre 0,11% dans le groupe ayant reçu le vaccin à dose standard (efficacité vaccinale relative : 43,6% ; IC à 95,2% : 27,5 à 56,3 ; différence statistiquement significative).
 - Le nombre d'hospitalisations pour pneumonie ne différait pas entre les deux groupes : 0,63% dans le groupe ayant reçu le vaccin à haute dose, et 0,63% dans le groupe ayant reçu le vaccin à dose standard (efficacité vaccinale relative : 0,5% ; IC à 95,2% : -8,6 à 8,8 ; différence non statistiquement significative).
 - Le nombre **d'hospitalisations pour cause cardiorespiratoire** différait entre les deux groupes : 2,25% dans le groupe ayant reçu le vaccin à haute dose, contre 2,38% dans le groupe ayant reçu le vaccin à dose standard (efficacité vaccinale relative : 5,7% ; IC à 95,2% : 1,4 à 9,9 ; différence statistiquement significative).
 - Le nombre hospitalisations toutes causes ne différait pas entre les deux groupes : 9,38% dans le groupe ayant reçu le vaccin à haute dose, et 9,58% dans le groupe ayant reçu le vaccin à dose standard (efficacité vaccinale relative : 2,1% ; IC à 95,2% : -0,1 à 4,3 ; différence non statistiquement significative).
 - Nombre de décès toutes causes : 0,67% dans le groupe ayant reçu le vaccin à haute dose, et 0,66 % dans le groupe ayant reçu le vaccin à dose standard (efficacité vaccinale relative : -2,5% ; IC à 95,2% : -11,6 à 5,9 ; différence non statistiquement significative).
 - L'incidence des événements indésirables graves était comparable dans les deux groupes : 5,91% dans le groupe vaccin à haute dose, et 5,91% dans le groupe vaccin à dose standard ($p = 0,95$; différence non statistiquement significative).

L'étude espagnole³ a inclus 103 169 participants, âgés en moyenne de 72,7 ans. L'étude s'est déroulée sur 2 saisons grippales.

Voici les principaux résultats de cette étude (les résultats significatifs sont signalés en gras) :

- Le critère d'évaluation primaire « **hospitalisation pour grippe ou pneumonie** » différait entre les deux groupes : il est survenu chez 174 patients (0,26%) dans le groupe ayant reçu le vaccin à haute dose, contre 227 patients (0,34%) dans le groupe ayant reçu le vaccin à dose standard (efficacité vaccinale relative : 23,7% ; IC à 95% : 6,6 à 37,7 ; différence statistiquement significative).
- Résultats pour les critères d'évaluation secondaires :
 - Le nombre **d'hospitalisations pour grippe** différait entre les deux groupes : 0,09% dans le groupe ayant reçu le vaccin à haute dose, contre 0,14% dans le groupe ayant reçu le vaccin à dose standard (efficacité vaccinale relative : 31,8% ; IC à 95% : 5 à 51,3 ; différence statistiquement significative).
 - Le nombre d'hospitalisations pour pneumonie ne différait pas entre les deux groupes : respectivement 0,17% et 0,21% dans les groupes vaccin à haute dose et vaccin à dose standard (efficacité vaccinale relative : 15,7% ; IC à 95% : -9,7 à 34,8 ; différence non statistiquement significative).
 - Le nombre **d'hospitalisations pour cause cardiorespiratoire** différait entre les deux groupes : 1,47% dans le groupe ayant reçu le vaccin à haute dose, contre 1,60% dans le groupe ayant reçu le vaccin à dose standard (efficacité vaccinale relative : 8,4% ; IC à 95% : 0,1 à 16,1 ; différence statistiquement significative).
 - Le nombre d'hospitalisations toutes causes ne différait pas entre les deux groupes : 6,46% dans le groupe ayant reçu le vaccin à haute dose et 6,63% dans le groupe ayant reçu le vaccin à dose standard (efficacité vaccinale relative : 2,5% ; IC à 95% : -1,7 à 6,5 ; différence non statistiquement significative).
 - Le nombre de décès toutes causes ne différait pas entre les deux groupes : 0,45% dans le groupe ayant reçu le vaccin à haute dose et 0,52% dans le groupe ayant reçu le vaccin à dose standard (efficacité vaccinale relative : 12,8% ; IC à 95% : -2,0 à 25,4 ; différence non statistiquement significative).
 - L'incidence des événements indésirables graves était comparable dans les deux groupes : 4,40% dans le groupe vaccin à haute dose et 4,47% dans le groupe vaccin à dose standard.

Commentaire du CBIP

- Le CSS recommande d'utiliser un vaccin renforcé (à haute dose ou adjuvanté) chez les personnes de 65 ans et plus. Ces nouvelles données sur le **vaccin renforcé à haute dose** viennent donc soutenir les recommandations du CSS, mais seulement partiellement, le vaccin renforcé *adjuvanté* n'étant pas documenté.

- Une seule des deux études montre un bénéfice sur le critère d'évaluation primaire « hospitalisation pour grippe ou pneumonie ». Les effets observés sur les critères d'évaluation secondaires doivent être interprétés avec prudence.
- Le bénéfice absolu reste limité, mais peut être pertinent au niveau de la population. Nous avons calculé *lenumber needed to vaccinate* suivant: dans l'étude espagnole, 1 250 personnes devaient être vaccinées pour éviter 1 hospitalisation pour grippe ou pneumonie. Aucune différence de mortalité (critère d'évaluation secondaire) n'a été démontrée dans les deux études.
- Aucun nouveau signal de sécurité n'a été rapporté.
- Reste aussi à prendre en considération : le coût plus élevé des vaccins à haute dose par rapport aux vaccins classiques, leurs conditions de remboursement et leur disponibilité limitée. Le choix du vaccin pour un patient doit toujours se baser sur une évaluation individuelle du rapport bénéfice/coût, en tenant compte de la disponibilité et des préférences du patient, et en donnant la priorité aux groupes à haut risque.

Noms des spécialités concernées :

- Vaccins influenza à dose standard: Alpharix 2025-2026®, Influvac 2025-2026®, Vaxigrip 2025-2026® (voir Répertoire)
- Vaccin influenza à dose standard adjuvanté: Fluad 2025-2026® (voir Répertoire)
- Vaccin influenza à haute dose: Efluenta 2025-2026® (voir Répertoire)

Sources

1 Avis CSS: Vaccination contre la grippe saisonnière – Saison hivernale 2025 – 2026 Avis 9879, 2025.

2 Johansen ND, Modin D, Loiacono MM, et al. High-Dose Influenza Vaccine Effectiveness against Hospitalization in Older Adults. *N Engl J Med.* 2025. doi:10.1056/NEJMoa2509907

3 Pardo-Seco J, Rodriguez-Tenreiro-Sanchez C, Gine-Vazquez I, et al. High-Dose Influenza Vaccine to Reduce Hospitalizations. *N Engl J Med.* 2025. doi: 10.1056/NEJMoa2509834

Désescalade du double traitement antiplaquettai^r après un syndrome coronarien aigu : un meilleur compromis entre sécurité et efficacité ?

Message clé

- La durée du double traitement antiplaquettai^r (DTAP) cherche toujours un équilibre entre la réduction des événements ischémiques et la minimisation des complications hémorragiques. Le DTAP dure généralement 12 mois après un syndrome coronarien aigu (SCA) traité avec angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP). Un DTAP prolongé pendant 12 mois permet de réduire le risque thrombotique mais augmente le risque de complications hémorragiques. D'autre part, la diminution de la durée du DTAP permettrait de diminuer le risque hémorragique, à condition que le risque thrombotique n'augmente pas.
- Il existe deux approches possibles de la désescalade du DTAP :
 - **Réduction de l'intensité du traitement** : en passant après 1 à 3 mois d'un DTAP avec un inhibiteur puissant du récepteur P2Y12 (ticagrélor et prasugrel) à un DTAP avec du clopidogrel.
 - **Réduction de la durée du traitement** : en passant après 1 à 3 mois d'un DTAP avec acide acétylsalicylique (AAS) + inhibiteur puissant du P2Y12 (ticagrélor et prasugrel) à une monothérapie par inhibiteur du P2Y12.
- La méta-analyse en réseau des études randomisées dont il est question ici montre que les deux approches de désescalade du DTAP ont en effet été associées à une diminution significative du risque de saignements chez les patients atteints d'un SCA avec ACTP par rapport à cinq alternatives de DTAP, sans augmenter le risque d'événements ischémiques, comme la thrombose du stent. Cependant, aucune différence n'a été constatée en termes de mortalité cardiovasculaire, le critère d'évaluation primaire de cette étude.

En quoi cette étude est-elle importante ?

- Dans la prise en charge du syndrome coronarien aigu (SCA), les inhibiteurs du récepteur P2Y12 (clopidogrel, prasugrel, ticagrélor) sont utilisés dès la phase aigüe. Après ACTP, les inhibiteurs du récepteur P2Y12 sont poursuivis en association à l'acide acétylsalicylique. On parle donc du **double traitement antiplaquettai^r (DTAP)** qui dure généralement 12 mois (voir 2.1.1.2.1. Thiénopyridines). Cependant, des questions persistent quant à la durée optimale et à la combinaison des médicaments antiplaquettaires.
- Des études contrôlées randomisées (RCT) récentes chez des patients atteints de syndrome coronarien et traités par ACTP ont évalué la sécurité et l'efficacité de la **désescalade anticipée du DTAP** (*l'arrêt du DTAP avant la durée classique de 12 mois*). Bien que ces études montrent une diminution du risque hémorragique, leur puissance statistique était insuffisante pour évaluer l'efficacité de la désescalade du DTAP sur des complications rares mais préoccupantes, telles que la thrombose de stent et la mortalité cardiovasculaire. Ces essais incluent souvent des patients ayant un syndrome coronarien qu'il soit aigu ou chronique. Or les patients atteints d'un SCA sont plus susceptibles aux événements athérothrombotiques récurrents.
- **Cette méta-analyse a pour objectif de comparer** la désescalade du DTAP avec 5 alternatives de DTAP afin de déterminer si la désescalade du DTAP offre le meilleur équilibre entre sécurité et efficacité **après une angioplastie coronarienne transluminale percutanée (ACTP) chez les patients atteints de SCA**.

Protocole de l'étude

- Il s'agit d'une revue systématique et d'une méta-analyse en réseau de 23 études randomisées contrôlées (entre 2009 et 2022) incluant un total de 75 064 patients. Dans les études randomisées et contrôlées, différentes stratégies de DTAP ont été comparées entre elles. Les bras d'intérêt de ces études ont été comparés via la méta-analyse en réseau.
- Les patients inclus sont des **adultes (≥ 18 ans)** qui ont subi une **angioplastie coronarienne percutanée (ACTP)** après un **syndrome coronarien aigu** et qui ont donc une indication pour un DTAP.
- Les essais inclus comportent des bras comparant différentes stratégies de DTAP qui associent l'**acide acétylsalicylique à un inhibiteur P2Y12** (clopidogrel, prasugrel ou ticagrélor). Ces différents bras, sont regroupés en six catégories pour la méta-analyse en réseau :
 - AAS + prasugrel (full dose : 10 mg) pendant 12 mois
 - AAS + prasugrel (low-dose : 5 mg) pendant 12 mois
 - AAS + ticagrélor pendant 12 mois
 - DTAP désescalade :
 - de l'**AAS + inhibiteur puissant de P2Y12 à l'AAS + clopidogrel** après 1-3 mois ou
 - de l'**AAS + inhibiteur de P2Y12 à un traitement antiplaquettai^r unique avec un inhibiteur de P2Y12** après 1 à 3 mois, pour une durée totale d'un an
 - AAS + clopidogrel pendant 12 mois

- AAS + clopidogrel pendant 3 à 6 mois, suivi de l'AAS en monothérapie à vie.
- Le critère d'évaluation primaire est la **mortalité cardiovasculaire**. Les critères d'évaluation secondaires comprennent : les événements hémorragiques (tous, majeurs ou mineurs), thrombose du stent, accident vasculaire cérébral (AVC), infarctus du myocarde, mortalité de toutes causes confondues et événements cardiovasculaires majeurs.

Résultats en bref

- L'âge moyen des patients inclus est de 62,2 ans, 23,9% des patients sont des femmes et 27,2% souffrent de diabète.
- **Critère d'évaluation primaire** : aucune différence concernant la mortalité cardiovasculaire n'a été mise en évidence entre les six stratégies de DTAP.
- **Critères d'évaluation secondaires :**
 - Infarctus du myocarde, événements cardiovasculaires majeurs, AVC, mortalité de toutes causes confondues: aucune différence concernant ces critères d'évaluation n'a été observée entre les six stratégies comparées, bien que les niveaux de certitude des preuves varient.
 - Événements hémorragiques : par rapport à l'association acide acétylsalicylique + prasugrel (full dose : 10 mg) pendant 12 mois, l'incidence des saignements (tous événements confondus) a été plus **faible** :
 - Avec la désescalade du DTAP : OR 0,49 (IC à 95% : 0,26 à 0,81) ;
 - Avec l'association AAS + clopidogrel pendant 3-6 mois suivi de l'AAS en monothérapie : OR 0,54 (IC à 95% 0,28 à 0,89) ;
 - L'association AAS + clopidogrel pendant 12 mois : OR 0,66 (IC à 95% 0,42 à 0,94) ;
 - L'association AAS + prasugrel (low dose : 5 mg) pendant 12 mois : OR 0,61 (IC à 95% 0,39 à 0,93).

NB. Par rapport à la combinaison acide acétylsalicylique + ticagrélor pendant 12 mois, le risque hémorragique était également plus faible avec la désescalade du DTAP ainsi qu'avec la combinaison acide acétylsalicylique + clopidogrel (pendant 12 mois ou pendant 3 à 6 mois).
 - Thrombose du stent : par rapport à la combinaison acide acétylsalicylique + prasugrel (full dose : 10 mg) pendant 12 mois, l'incidence de la thrombose de stent :
 - n'était **pas augmentée** avec l'association AAS + prasugrel (low dose : 5 mg) : OR 0,60 (IC à 95% 0,15 à 1,46) ;
 - n'était **pas augmentée** avec la désescalade du DTAP : OR 1,70 (IC à 95% 0,79 à 3,13) ;
 - était **deux fois plus élevée** avec l'association AAS + clopidogrel pendant 12 mois : OR 2,00 (IC à 95% 1,14 à 3,12) ;
 - était **plus de trois fois plus élevée** avec l'association AAS + clopidogrel pendant 3 à 6 mois suivi de l'AAS en monothérapie : OR 3,42 (IC à 95% 1,33 à 7,26).

Limites de l'étude

- Cette méta-analyse n'a pas pris en compte les différences ethniques. Or, la population de l'Est de l'Asie présente un risque de saignements plus élevé. De nombreuses études ont d'ailleurs été réalisées dans cette population.
- De plus, les résultats de cette analyse peuvent avoir une applicabilité limitée dans certains pays du monde, principalement en raison de la disponibilité restreinte de certains médicaments étudiés ou de l'utilisation de doses différentes de celles évaluées dans les études incluses. Par exemple, en Belgique, une « low dose » de prasugrel ne s'utilise que pour les personnes âgées ou maigres.
- Les RCT incluses dans cette méta-analyse concernaient la période allant de 2004 à 2021. Cela a pu influencer les résultats de la méta-analyse en raison de l'évolution de la technologie des stents, avec des dispositifs moins sujets à des thromboses du stent, ainsi que de l'amélioration des traitements médicaux de prévention secondaire.
- Le niveau de certitude des preuves a été classé comme « modéré » selon GRADE.

Commentaires du CBIP

- Cette méta-analyse ne montre **pas de différence en termes de mortalité cardiovasculaire** (critère primaire) entre les différentes stratégies de DTAP.
- Concernant les critères secondaires, la méta-analyse montre que la désescalade du DTAP et les schémas à base d'AAS + clopidogrel sont associés à **une réduction des événements hémorragiques** par rapport à un DTAP de 12 mois avec inhibiteurs puissants du P2Y12 (prasugrel (full dose) et ticagrélor). Elle souligne également un **risque accru de thrombose du stent** avec les schémas d'AAS + clopidogrel (3-6 mois ou 12 mois), contrairement à la désescalade du DTAP qui n'entraîne pas ce risque.
- Cette désescalade peut être bénéfique pour certains patients. Il s'agit, pour les professionnels de santé, d'évaluer attentivement le **compromis entre le risque de saignements et les événements thrombotiques** lors du choix de la stratégie DTAP. Ce risque hémorragique doit d'ailleurs être réévalué lorsque le patient est à nouveau en ambulatoire, entre autre en raison du risque d'interactions avec d'autres médicaments (p.ex AINS, ISRS, IRSN...), en vente libre ou non.
- Il est également important de rappeler que le DTAP ne doit pas durer plus longtemps que les recommandations actuelles. En effet, il n'existe aucune preuve qu'un DTAP prolongé apporte un bénéfice, et ceci augmente le risque hémorragique. Le DTAP est suivi,

généralement après 1 an, d'un traitement à vie avec l'acide acétylsalicylique. L'arrêt du DTAP après un an demande une attention commune qui doit être portée par l'ensemble des professionnels de santé (cardiologue, médecin généraliste et pharmacien).

Sources

- De Filippo O, Piroli F et al. De-escalation of dual antiplatelet therapy for patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2024;29(3): 171-186 (doi: 10.1136/bmjebm-2023-112476).

Nouvel e-learning : Quiz Médication 11 – Spécial enfants

Aujourd’hui, plusieurs enfants vous attendent dans votre salle d’attente, chacun avec son histoire, ses préoccupations et des besoins spécifiques. Autant de cas concrets qui nécessitent une décision. Ce quiz vous plonge au cœur de ces situations.

Quel traitement choisir?

Quel effet indésirable reconnaître?

Comment adapter la posologie?

Et la vaccination, comment l’intégrer?

La pharmacothérapie pédiatrique soulève chaque jour des questions auxquelles il n'est pas toujours facile de répondre.

À travers des cas cliniques issus du quotidien de la première ligne, **ce nouveau Quiz Médication** vous permet de tester vos connaissances, d'affûter vos réflexes et de renforcer vos compétences pour un usage sûr et efficace du médicament chez l'enfant.

La réponse ne vous vient pas immédiatement ? Le **Répertoire** est toujours là pour vous guider.

Alors, à vous de jouer : comment aller vous gérer chacune de ces situations?

Durée totale : 30 min.

Une accréditation est prévue pour les médecins et les pharmaciens.

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

Nouveautés médicaments octobre 2025

Nouveautés en médecine spécialisée

- mélatonine comprimés (Melatonin Orifarm®) : jet lag et troubles du sommeil chez les enfants avec TDAH
- mélatonine solution buvable (Melatonin Unimedic Pharma®) : jet lag et troubles du sommeil chez les enfants avec TDAH

Nouveautés en oncologie

- fruquintinib (Fruzaqla®▼): cancer colorectal métastatique

Nouveaux dosages

- aripiprazole 960 mg pour injection intramusculaire (Abilify) : schizophrénie

Nouvelles indications

- bélimumab (Benlysta®▼): lupus érythémateux disséminé à partir de l'âge de 5 ans
- efgartigimod alfa (Vyvgart®▼): polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique
- glucagon par voie nasale (Baqsimi®) : hypoglycémie à partir de l'âge de 1 an

Remboursements

- analogues du GLP-1 : accord préalable du médecin conseil nécessaire
- fumarate de diméthyle (Skilarence®) : arrêt du remboursement pour le psoriasis
- nirsévimab (Beyfortus®▼): enfants à risque lors de leur 2ème saison d'exposition au VRS

Arrêts de commercialisation

- cinacalcet (Mimpara®)
- clindamycine par voie cutanée (Zindaclin®)
- galantamine solution buvable (Reminyl® solution buvable)
- miconazole par voie vaginale (Gyno-Daktarin®)
- rotigotine (Neupro®)
- *Vaccinium macrocarpon* (Elluracaps®)

▼: 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/1,73m²).

contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min/1,73m²), 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 septembre 2025. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de novembre.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 24 octobre 2025.

Nouveautés en médecine spécialisée

mélatonine comprimés (Melatonin Orifarm®)

mélatonine solution buvable (Melatonin Unimedic Pharma®)

Deux nouvelles spécialités sont commercialisées avec pour indications selon le RCP :

- traitement à court terme du **jet lag chez l'adulte**,

- **insomnie chez les enfants de 6 à 17 ans atteints de TDAH**, en cas d'inefficacité des mesures d'hygiène du sommeil.^{1,2}

Il s'agit de la mélatonine en comprimés aux dosages de 3, 4 et 5 mg (Melatonin Orifarm®), et de la mélatonine en suspension buvable au dosage de 1 mg/ml (Melatonin Unimedic Pharma®).

Ce sont les seules spécialités qui ont l'indication troubles du sommeil chez les enfants avec TDAH.

Il existait déjà des spécialités sous forme de comprimés (3 et 5 mg) pour le traitement du jet lag chez l'adulte, et des spécialités sous forme de comprimés à libération prolongée pour les troubles du sommeil chez les plus de 55 ans.

La balance bénéfice-risque chez les enfants avec insomnie liée au TDAH est très incertaine. Le bénéfice clinique est léger et les données de sécurité à court et long terme limitées. Il existe notamment un risque de troubles neuropsychiques et d'interactions

médicamenteuses.

Pour le positionnement chez l'adulte et le profil d'innocuité, voir 10.1.3. Mélatonine.

Efficacité

Dans l'insomnie liée au TDAH chez l'enfant, trois études avec la mélatonine à courte durée d'action sont disponibles.³

- Une étude de 2007 randomisée en double aveugle a été réalisée chez 105 enfants entre 6 et 12 ans avec TDAH et troubles de l'endormissement sans médication liée au TDAH ou autres psychotropes dans les 4 semaines précédentes. La durée totale de sommeil et le délai d'endormissement étaient des critères d'évaluation primaires. Après 4 semaines, la mélatonine à 3 ou 6 mg (en fonction du poids), a permis d'allonger la durée totale de sommeil d'environ 33 minutes, et de réduire le temps d'endormissement de 37 minutes par rapport au placebo. Cette étude n'a pas montré d'effet sur le comportement, les performances cognitives ou la qualité de vie.¹⁻⁴
- Une étude randomisée, en double aveugle chez 19 enfants de 6 à 15 ans avec insomnie liée au TDAH et traités par psychostimulant, a montré après 10 jours une réduction du délai d'endormissement de 16 minutes avec de la mélatonine à 5 mg versus placebo.³
- Une étude randomisée en double aveugle chez 50 enfants de 7 à 12 ans avec insomnie liée au TDAH traités par psychostimulant, n'a pas montré de différence statistiquement significative de la mélatonine à 3 ou 6 mg versus placebo sur le délai d'endormissement ou la durée totale de sommeil, après 8 semaines de traitement.³

Chez l'enfant, la mélatonine expose à court terme à des effets indésirables neuropsychiques, troubles gastro-intestinaux et à des interactions médicamenteuses.¹⁻³

Son profil d'innocuité à long terme, n'est pas connu. Il a été signalé le nombre croissant d'enfants exposés à la mélatonine et la survenue d'effets indésirables parfois graves [voir Folia d'octobre 2022]. Le fait qu'elle soit aussi disponible sous forme de complément alimentaire ne signifie pas que son usage est anodin.

Posologie :

- Jet lag chez l'adulte : 1 à 5 mg par jour pendant 5 jours maximum
- Troubles du sommeil chez l'enfant avec TDAH : à instaurer par un médecin expérimenté dans le TDAH et/ou le sommeil pédiatrique.
 - Dose initiale de 1 à 2 mg 30 à 60 minutes avant le coucher
 - Si nécessaire, augmentation par palier de 1 mg jusque maximum 5 mg par jour¹

Coût : 17,70€ pour 30 comprimés, 45€ pour 100 comprimés, non remboursé au 1^{er} octobre 2025.

Nouveautés en oncologie

fruquintinib (Fruzaqla®▼)

Le **fruquintinib** (Fruzaqla®▼, délivrance hospitalière, administration orale) est un inhibiteur de protéines kinases VEGFR1, 2 et 3 qui inhibe l'angiogenèse. Il a pour indication le traitement de certains **cancers colorectaux métastatiques** (synthèse du RCP). Deux études réalisées chez des patients avec cancer colorectal métastatique ne répondant plus à d'autres traitements ont montré une survie médiane plus longue de 2 à 3 mois sous fruquintinib versus placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents (> 25%) sont : hypertension, anorexie, protéinurie, érythrodysesthésie palmoplantaire, hypothyroïdie, dysphonie, diarrhée, asthénie.

Il expose à des effets indésirables sévères tels que hémorragie/perforation gastro-intestinale, crise hypertensive, événements thromboemboliques artériels et veineux, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.

La **tension artérielle** et une éventuelle **protéinurie doivent être contrôlées** avant et pendant le traitement. Le fruquintinib peut altérer la cicatrisation des plaies, il doit être interrompu 2 semaines avant et après une chirurgie.

L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 est déconseillée.^{1,2}

Coût : entre 1060€ et 4240€ pour 21 comprimés, suivant le dosage, non remboursé au 1^{er} octobre 2025

Nouveaux dosages

aripiprazole 960 mg pour injection intramusculaire (Abilify)

L'aripiprazole (Abilify®) est maintenant commercialisé au dosage de 960 mg à libération prolongée en seringue pré-remplie pour le traitement d'entretien de la **schizophrénie** chez les adultes stables sous aripiprazole par voie orale (synthèse du RCP). Ce dosage s'administre **une fois tous les 2 mois**. Il existait déjà un dosage de 400 mg pour injection mensuelle¹. Pour la prise en charge de la schizophrénie, voir 10.2. Antipsychotiques.

Posologie : 1 injection tous les 2 mois (56 jours). Pour le passage d'une forme orale, ou de la forme injectable mensuelle, à cette forme-ci, voir RCP.

Coût : 379,61€ pour une seringue de 960 mg, remboursé en _____ au 1^{er} octobre 2025 (voir conditions et formulaire).

Nouvelles indications

bélimumab (Benlysta®▼)

Le **bélimumab**, sous forme de solution pour injection sous-cutanée, a reçu une extension d'indication pour le traitement du **lupus érythémateux disséminé** (LED) chez les **enfants à partir de l'âge de 5 ans**. Il était auparavant uniquement indiqué chez les adultes. La forme pour perfusion intraveineuse avait déjà cette indication chez les enfants.

Les deux formes ont également pour indication le traitement du LED et de la glomérulonéphrite lupique chez l'adulte.¹ Pour le profil d'innocuité, voir Bélimumab.

Coût : 874€ pour une injection SC, non remboursé chez l'enfant au 1^{er} octobre 2025

efgartigimod alfa (Vyvgart®▼)

L'efgartigimod alfa (médicament orphelin) au dosage de 1000 mg pour injection sous-cutanée a reçu une nouvelle indication pour une maladie rare : certaines polyradiculonévrites inflammatoires démyelinisantes chroniques progressives ou récidivantes chez l'adulte, après échec d'autres traitements (synthèse du RCP).

Il avait déjà pour indication le traitement de certaines formes de myasthénie auto-immune généralisée.

La forme pour perfusion intraveineuse a uniquement la myasthénie comme indication.¹

Pour le profil d'innocuité, voir Efgartigimod alfa.

Coût : 17 889€ pour 1000 mg, non remboursé dans cette indication au 1^{er} octobre 2025

glucagon par voie nasale (Baqsimi®)

Le **glucagon par voie nasale** a reçu une extension d'indication pour le traitement de l'**hypoglycémie sévère chez les enfants à partir de l'âge de 1 an** (synthèse du RCP).¹

Il avait déjà cette indication chez les enfants à partir de l'âge de 4 ans.

Pour le positionnement et le profil d'innocuité, voir Glucagon et glucose en cas d'hypoglycémie.

Coût : 66,13€ pour une dose, remboursé en b au 1^{er} octobre 2025

Remboursements

analogues du GLP-1

A partir du 1^{er} octobre 2025, le **remboursement des analogues du GLP-1 sera soumis à l'accord préalable du médecin conseil de la mutuelle pour tous les patients** avec un diabète de type 2, y compris dans le cadre d'un Trajet de Soins Diabète. Les patients auront une période de transition de 4 mois pour obtenir cet accord, jusqu'au 1^{er} février 2026. Les critères pour obtenir le remboursement ne changent pas.

La spécialité Mounjaro®, double analogue GLP-1/GIP, était déjà soumise à l'accord préalable du médecin conseil. Cette mesure concerne maintenant tous les médicaments contenant un analogues du GLP-1, y compris les associations : Ozempic®, Rybelsus®, Mounjaro®, Trulicity®, Victoza® et Xultophy®.

Pour plus d'infos, voir le communiqué de l'INAMI.

Pour voir les conditions de remboursement, cliquer sur le symbole au niveau de la spécialité dans le Répertoire.

fumarate de diméthyle (Skilarence®)

La spécialité à base de fumarate de diméthyle ayant pour indication le psoriasis en plaques (Skilarence®) n'est plus remboursée. Les autres spécialités contenant du fumarate de diméthyle n'ont pas l'indication psoriasis, mais uniquement l'indication sclérose en plaques (Tecfidera® et génériques). Elles restent remboursées dans cette indication.
Pour la prise en charge du psoriasis, voir Psoriasis.

Coût : 223,89€ pour 90 comprimés, non remboursé au 1^{er} octobre 2025.

nirsévimab (Beyfortus®▼)

Le nirsévimab (Beyfortus®▼), utilisé pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS chez les nouveau-nés et nourrissons, a obtenu une extension de remboursement. Il était déjà remboursé en chez les nouveau-nés et nourrissons au cours de leur 1^{ère} saison d'exposition au VRS pour autant que la mère n'ait pas été vaccinée avec le vaccin contre le VRS (Abrysvo®) durant sa grossesse (sauf dans les cas spécifiques précisés dans l'Avis du CSS de décembre 2023).

La spécialité est maintenant **aussi remboursée en pour les enfants < 24 mois au cours de leur 2^{ème} saison de VRS qui restent à risque d'infection sévère en raison de comorbidités:**

- maladie pulmonaire chronique du prématuré ayant nécessité une prise en charge médicale
- cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative
- immunosuppression
- syndrome de Down
- mucoviscidose
- maladie neuromusculaire
- anomalies congénitales des voies respiratoires

Pour plus d'infos sur le nirsévimab dans la prévention des infections à VRS, voir Folia de septembre 2025.

Coût : 777,58€ pour une injection, remboursé en (voir conditions et formulaires)

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.

cinacalcet (Mimpara®)

Le **cinacalcet**, en indisponibilité de longue durée depuis 2024, est maintenant retiré du marché. Il était utilisé pour le traitement des **hyperparathyroïdies**. Son importation est possible (voir Introduction.2.11.15.1.), mais il n'est pas remboursé (situation au 30 septembre 2025). Il n'existe une alternative que dans certaines situations spécifiques: voir Pharmastatut, cliquer sur le bouton info.

clindamycine par voie cutanée (Zindaclin®)

La **clindamycine par voie cutanée** (Zindaclin 1% gel), en indisponibilité depuis 2023, est retirée du marché.

Selon la BAPCOC, il s'agit du **premier choix de traitement pour l'acné lorsqu'une antibiothérapie locale est indiquée**, toujours associé à un traitement local non antibiotique.

La clindamycine peut être prescrite en magistrale à 1,5% (solution hydro-alcoolique, voir formule dans le FTM).

L'érythromycine à 2% en magistrale (gel, voir formule dans le FTM) est une alternative, mais elle est moins efficace en raison du développement de résistances.

galantamine solution buvable (Reminyl® solution buvable)

La galantamine en solution buvable est retirée du marché. Les gélules à libération prolongée restent disponibles.

Elle est utilisée pour le traitement de la **maladie d'Alzheimer**.

Il n'existe pas d'autres inhibiteurs des cholinestérases sous forme buvable, ce qui peut poser **problème pour les personnes ayant des troubles de la déglutition**.

Les médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer ont une balance bénéfice-risque controversée : leur effet est modeste et les effets indésirables nombreux (voir Maladie d'Alzheimer).

miconazole par voie vaginale (Gyno-Daktarin®)

Le **miconazole par voie vaginale** est retiré du marché. D'autres dérivés azoliques par voie vaginale restent disponibles tels que le clotrimazole et le fenticonazole (voir Candidose vulvo-vaginale).

Selon la BAPCOC, les dérivés azoliques par voie locale ou le fluconazole par voie orale sont des options équivalentes pour le **traitement de la candidose vulvo-vaginale** (sauf en période de grossesse où le traitement oral est déconseillé).

rotigotine (Neupro®)

La **rotigotine**, utilisée dans la **maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos**, est retirée du marché. Il s'agissait du seul agoniste dopaminergique sous forme de patch.

Le passage à une autre spécialité et voie d'administration nécessite l'avis du spécialiste.

Pour la maladie de Parkinson, les agonistes dopaminergiques font partie des traitements de base pour le contrôle des symptômes moteurs (voir Antiparkinsoniens).

Pour le syndrome des jambes sans repos, les agonistes dopaminergiques ne sont plus un premier choix, en raison d'un risque d'aggravation paradoxale des symptômes et d'effets indésirables. Ils ne sont actuellement utilisés qu'en cas de réponse insuffisante, de contre-indication ou d'intolérance aux gabapentinoïdes (utilisation *off label*), ou dans les cas sévères.^{1,2}

Vaccinium macrocarpon (Elluracaps®)

Le **Vaccinium macrocarpon** (extrait sec de jus de canneberge) est retiré du marché. Les preuves d'efficacité dans la **prévention des cystites récidivantes chez les femmes** sont contradictoires (voir Répertoire). Il existe encore sous forme de complément alimentaire, sous différentes formes et concentrations.

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

mélatonine

1. Melatonin Orifarm ® - Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 26 septembre 2025)

2. Melatonin Unimedic Pharma® - Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 26 septembre 2025)

3. Mélatonine (ADAFLEX®, VOQUILY®) et insomnie chez les enfants atteints de TDAH. La Revue Prescrire. Février 2025. Consulté en ligne le 14 octobre 2025.

4. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2007;46(2):233Y241. DOI: 10.1017/01.chi.0000246055.76167.0d

fruquintinib

1. Fruzaqla®-Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 24 septembre 2025).

2. Med Lett Drugs Ther. 2024 Feb 19;66(1696):e34-5 doi:10.58347/tml.2024.1696f

aripiprazole 960 mg

1. Abilify® - Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 26 septembre 2025)

rotigotine

1. Restless legs syndrome_Management. BMJ Best Practice. Consulté le 22 juillet 2025
2. GeBu. 2024;58(12):e2024.12.19 10-12-2024

bélimumab

1. Benlysta® - Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 26 septembre 2025)

efgartigimod alfa

1. Vyvgart® - Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 26 septembre 2025)

glucagon par voie nasale

1. Baqsimi® - Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 26 septembre 2025)

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Quels médicaments augmentent le risque d'avortement spontané ?

Introduction

Un article de la *Revue Prescrire* publié en janvier 2025 s'est intéressé aux avortements spontanés du premier trimestre d'origine médicamenteuse.¹ Nous avons élargi cette liste sur base de nos sources et des médicaments disponibles en Belgique (voir Note plus bas).

Avortement spontané

Par définition, un avortement spontané, ou fausse couche, est une perte involontaire et spontanée d'une grossesse avant 24 semaines révolues. Les symptômes comprennent des saignements, des douleurs pelviennes ou abdominales et la disparition des symptômes de début de grossesse.

Dans le présent article, nous nous concentrons uniquement sur les avortements spontanés du **premier trimestre**, dits précoces, qui surviennent avant la 14^{ème} semaine d'aménorrhée.

Facteurs de survenue

Un avortement spontané survient dans environ un tiers des grossesses.

Les principaux facteurs de survenue sont : un âge maternel élevé, une anomalie fœtale, une malformation utérine, une infection maternelle, une thrombophilie maternelle.

D'autres facteurs de risque moins importants sont également identifiables : des antécédents de fausse couche, une anomalie chromosomique parentale, une infertilité ou une conception assistée, la consommation d'alcool ou de tabac, le surpoids/obésité, une dysfonction thyroïdienne et le diabète.²

Cependant, en pratique, la cause directe d'un avortement spontané n'est pas toujours mise en évidence.¹ Il est donc très difficile de prouver que la cause d'un avortement est médicamenteuse.

Médicaments qui augmentent le risque d'avortements spontanés au premier trimestre

Les médicaments cités par la Revue Prescrire qui augmentent le risque d'avortements spontanés au premier trimestre sont classés en différentes catégories (voir Note plus bas) :

- ***Les médicaments tératogènes avec un risque de fausse couche avéré ;***

- Les rétinoïdes : *isotétrinoïne* et *acitrétine* et le *rétinol* ;
- Un immunosuppresseur : *l'acide mycophénolique* ;
- Un antiépileptique : *l'acide valproïque* ;
- Les antagonistes de la vitamine K : *acénocoumarol*, *phenprocoumon*, *warfarine* ;
- Un inhibiteur de la sécrétion gastrique : le *misoprostol* ;
- Un antibiotique : l'association du *sulfaméthoxazole* et du *triméthoprime* (effet fortement suspecté) ;
- Un antimycotique : *le fluconazole* (doses élevées) (effet fortement suspecté) ;
- Les antitumoraux : pour la plupart des antitumoraux, il existe des preuves ou des suspicions d'un effet nocif sur l'enfant à naître (effets tératogènes et mutagènes, embryotoxicité) ou d'une diminution de la fertilité. C'est particulièrement le cas pour certains agents alkylants, antimétabolites et anthracyclines, pour la *trétinoïne* et pour le *thalidomide* et ses analogues, le *léanalidomide* et le *pomalidomide*. Pour les produits introduits plus récemment (p.ex. les inhibiteurs de protéines kinases, les anticorps monoclonaux), il y a moins ou pas d'expérience chez l'homme. En principe, tous les antitumoraux sont donc contre-indiqués pendant la grossesse et on tentera en tout cas d'éviter l'administration pendant le premier trimestre (voir 13. Médicaments antitumoraux).

- ***Les médicaments tératogènes avec un risque associé très probable de fausse couche ;***

- Un stabilisateur de l'humeur : le *lithium* ;
- Des antiépileptiques : la *primidone*, le *phénobarbital*, la *carbamazépine*, la *phénytoïne*, le *topiramate* et l'*éthosuximide* (effet tératogène fortement suspecté) ;
- Un vasoconstricteur : la *pseudoéphédrine* (effet tératogène suspecté) ;
- Un uricosurique : *l'allopurinol* (effet tératogène fortement suspecté) ;
- Un antiparasitaire : la *pyriméthamine* (effet tératogène chez l'animal).

- ***Les médicaments qui interfèrent avec l'implantation utérine de l'embryon ;***

- Les médicaments qui ont un effet inhibiteur des prostaglandines comme les antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) à dose

antalgique.

Une étude a en effet mis en évidence une augmentation des fausses couches. Cependant, il existait un risque de biais d'indication. Dès lors, ces résultats doivent être confirmés.^{4,5}

- ***Les médicaments qui induisent des contractions utérines :***

- Analogues des prostaglandines utilisés en ophtalmologie : *bimatoprost, latanoprost, tafluprost et travoprost* ;
- Analogue de prostaglandines utilisée comme inhibiteur de la sécrétion gastrique et comme inducteur de l'accouchement : *misoprostol* ;
- Analogue de prostaglandines utilisée comme inducteur de l'accouchement : *carboprost et dinoprostone* ;
- Les oxytociques : *l'oxytocine et la carbétocine* ;
- Un dérivé de l'ergot : *methylergométrine* ;
- Les dispositifs intra-utérins maintenus en place alors qu'une grossesse est en cours.

Note

Pour réaliser cette liste, nous nous sommes appuyés sur l'article de la revue *Prescrire*, dont nous avons élargi le contenu selon notre propre méthodologie (voir 2.6. La rubrique « Grossesse et allaitement »).

Concernant le risque tératogène, nous distinguons deux catégories de médicaments tératogènes selon leur lien avec le risque de fausse couche :

- ***Les médicaments tératogènes avec un risque de fausse couche avéré*** : médicaments pour lesquels nos sources (Lareb, CRAT, Briggs) mentionnent explicitement un risque d'avortement spontané.
- ***Les médicaments tératogènes avec un risque associé très probable de fausse couche*** : médicaments tératogènes pour lesquels le risque de fausse couche n'est pas clairement indiqué dans les sources, mais qui, en raison de leur potentiel d'anomalies embryonnaires majeures, peuvent raisonnablement être associés à un risque accru d'avortement spontané.

Les médicaments qui ne sont pas commercialisés en Belgique ne sont pas repris dans cette liste. En ce qui concerne les médicaments récemment commercialisés (possédant un « triangle noir » (▼) (voir Intro 6.2.1. Pharmacovigilance)), il n'est pas toujours possible de se prononcer quant à leur effet tératogène potentiel, ils n'ont donc pas été repris dans cette liste.

Noms de spécialités :

- Acénocoumarol : Sintrom® (voir Répertoire).
- Acide mycophénolique : Cellcept®, Mycophenolat Mofetil(e), Myfenax®, Myfortic® (voir Répertoire).
- Acide valproïque : Depakine®, Valproate(e) (voir Répertoire).
- Acitréttine : Neotigason® (voir Répertoire).
- Allopurinol : Allopurinol(e), Zyloric® (voir Répertoire).
- Bimatoprost : Bimatoprost(e), Lumigan® (voir Répertoire).
- Carbamazépine : Tegretol® (voir Répertoire).
- Ethosuximide : Zarontin® (voir Répertoire).
- Fluconazole : Diflucan®, Fluconazol(e) (voir Répertoire).
- Isotrétinoïne : Isocural®, Isosupra®, Isotiorga®, Isotretinoin(e), Roaccutane® (voir Répertoire).
- Latanoprost : Latanoprost(e), Latanotears®, Monoprost®, Vizilatan®, Xalatan®, Xalof® (voir Répertoire).
- Lithium : Camcolit® (voir Répertoire).
- Misoprostol : Angusta®, Arthotec®, Cytotec® (voir Répertoire).
- Oxytociques : Carbetocin(e), Oxytocin(e), Syntocinon®, Pabal® (voir Répertoire).
- Phénobarbital : Gardenal®, Phenobarbital Sodium Sterop® (voir Répertoire).
- Phenprocoumone : Marcoumar® (voir Répertoire).
- Phénytoïne : Diphantoin® (voir Répertoire).
- Primidone : Mysoline® (voir Répertoire).
- Pseudoéphédrine (seule ou en association) : Aerinaze(e), Cirrus®, Clarinase®, Rhinosinutab®, Sinutab®, Vasocedine Pseudoephedrine®.
- Pyriméthamine : Daraprim ® (voir Répertoire).
- Sulfaméthoxazole + triméthoprime (co-trimoxazole) : Bactrim® (voir Répertoire).
- Tafluprost : Saflutan® (voir Répertoire).

- Topiramate : Topamax, Topiramat(e) (voir Répertoire).
- Travoprost : Travatan®, Travoprost(e), Vizitrat® (voir Répertoire).
- Warfarine : Marevan® (voir Répertoire).

Sources

1 Prescrire, Avortements spontanés du premier trimestre d'origine médicamenteuse, 45 (495) : 31-32.

2 BMJ Best Practice, Miscarriage> History and exam, consulté le 25/03/2025.

3 Dynamed, First Trimester Pregnancy Loss, consulté le 25/03/2025.

4 Bijwerkingencentrum Lareb, consulté le 16/04/2025.

5 Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, Le CRAT, consulté le 16/04/2025.

6 Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation, consulté le 16/04/2025.

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

AINS + anticoagulants oraux : une association à haut risque ?

Messages clés

- Dans une étude de cohorte (« nation-wide ») menée au Danemark, la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez des patients sous anticoagulants oraux (AOD, warfarine) pour une thromboembolie veineuse a été associée à un **risque hémorragique plus que doublé**.
- Ce risque ne semble pas équivalent selon les AINS étudiés : le **naproxène est associé au risque hémorragique le plus élevé**, suivi du *diclofénac*, puis de *l'ibuprofène*.
- L'augmentation du risque hémorragique liée aux anticoagulants + AINS a été observée **quel que soit l'anticoagulant oral utilisé** (*apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, warfarine*).
- Ce risque est augmenté **pour les saignements gastro-intestinaux, mais aussi intracrâniens**.
- Il convient donc d'être **prudent** lors de la prescription simultanée d'un AINS et d'un anticoagulant oral, y compris la warfarine. Dès lors, chez un patient sous anticoagulant nécessitant un antalgique, il est utile de réévaluer la balance bénéfice-risque et d'envisager des options alternatives avant de prescrire un AINS. Les patients peuvent se procurer certains AINS en vente libre (p.ex. ibuprofène, naproxène), cette délivrance doit faire l'objet d'une attention particulière.

En quoi cette étude est-elle importante ?

- Les AINS sont couramment utilisés pour soulager la douleur, la fièvre et l'inflammation – des symptômes fréquemment rencontrés chez les patients atteints de thromboembolie veineuse (TEV). Il n'est donc pas rare que ces patients reçoivent à la fois des AINS et des anticoagulants oraux.
- Des inquiétudes subsistent quant au **risque hémorragique** lié à l'utilisation concomitante de ces deux classes médicamenteuses. En effet, les AINS ayant un effet sur la fonction plaquettaire et sur la muqueuse gastrique, il faut particulièrement craindre les hémorragies gastro-intestinales, mais pas seulement.
- Les précédentes études sur le sujet sont **limitées**, soit par une taille d'échantillon insuffisante, soit par l'inclusion d'un seul type d'anticoagulant. On ne sait donc pas si le risque hémorragique dépend des différents types d'anticoagulants et d'AINS, et si l'augmentation du risque hémorragique, le cas échéant, se limite au tractus gastro-intestinal ou s'applique à d'autres systèmes organiques.

Protocole de l'étude

- Il s'agit d'une étude de **cohorte** (« nation-wide ») menée au **Danemark qui utilise toutes les données ambulatoires et hospitalières de toute la population danoise entre janvier 2012 et décembre 2022**. Cette étude est basée sur une population de patients (≥ 18 ans) avec un premier épisode de thromboembolie veineuse qui ont débuté un traitement avec des anticoagulants oraux directs (*rivaroxaban, apixaban, dabigatran ou édoxaban*) ou un antagoniste de la vitamine K (*warfarine*) entre le 1/1/2012 et 31/12/2022.
- L'objectif de l'étude était **d'évaluer le risque hémorragique lié à l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants oraux** chez des patients ayant présenté une thromboembolie veineuse.
- Le critère d'évaluation primaire est un critère **composite** « tout saignement » qui comprend : une hémorragie gastro-intestinale, intracrânienne, thoracique et respiratoire, urinaire ou une anémie causée par une hémorragie, diagnostiqués à l'hôpital.
- Le critère d'évaluation secondaire comprenait les composantes individuelles du critère primaire.
- Les patients ayant des antécédents de diagnostics d'hémorragie ont été exclus.

Résultats en bref

- L'étude de cohorte a inclus 51 794 patients atteints d'un premier épisode de TEV ayant débuté un traitement par anticoagulant oral (48% de femmes, avec un âge moyen de 69 ans).
- Le taux d'incidence de tout saignement, exprimé en 100 personnes-année, était de 3,5 (périodes avec anticoagulant seul) et de 6,3 (périodes avec anticoagulant + AINS), quel que soit l'anticoagulant utilisé. Cela correspond à un « *Number Needed to Harm* » (NNH) **de 36** [IC 95 % : 24 à 72] : cela signifie que traiter 36 patients pendant un an avec un anticoagulant + AINS (par rapport à un anticoagulant seul) donne lieu à un saignement supplémentaire.
- Risque de tout saignement associé à l'utilisation anticoagulant oral + AINS versus anticoagulant oral seul :

- Risque de saignement en fonction du type AINS :**

Tout AINS	2,09 (1,67–2,62)
Ibuprofène	1,79 (1,36–2,36)
Diclofénac	3,30 (1,82–5,97)
Naproxène	4,10 (2,13–7,91)

Le risque hémorragique plus élevé observé avec le naproxène peut s'expliquer par sa demi-vie plus longue que les autres AINS (RCP).

– Risque de saignement en fonction de l'anticoagulant oral utilisé :

- anticoagulants oraux directs (AOD) : RH ajusté = 2,27 (IC à 95 %, 1,73 à 3,00)
- warfarine : RH ajusté = 1,79 (IC à 95 %, 1,16 à 2,76)

• Risque d'hémorragie associé à l'utilisation anticoagulant oral + AINS versus anticoagulant oral seul, en fonction de la localisation :

Saignements gastro-intestinaux	2,24 (1,61-3,11)
Saignements intracrâniens	3,22 (1,69-6,14)
Saignements respiratoires/thoraciques	1,36 (0,67-2,77) (<i>statistiquement non significatif</i>)
Saignements urinaires	1,57 (0,98-2,51) (<i>statistiquement non significatif</i>)
Anémie due aux saignements	2,99 (1,45-6,18)

Limites de l'étude

- Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, on ne peut donc pas exclure des biais et facteurs de confusion résiduels. Cependant, le caractère national et basé sur l'ensemble de la population (« *nation-wide* ») de cette étude renforce probablement la généralisation des résultats à d'autres populations et systèmes de santé similaires à celui du Danemark.
- L'utilisation d'AINS en vente libre n'a pas été prise en compte. L'exposition aux AINS pourrait ainsi être sous-estimée dans le groupe contrôle.
- Il manque des données concernant l'observance aux AINS, on ne sait pas si les patients ont réellement pris les AINS qui ont été prescrits.

Commentaire du CBIP

- Cette étude nous rappelle l'augmentation du risque hémorragique, gastro-intestinal mais aussi intracrânien, en cas d'association anticoagulant (AOD, warfarine) + AINS.
- Il convient donc d'être **prudent** lors de la prescription simultanée d'un AINS et d'un anticoagulant oral, y compris la warfarine. Dès lors, chez un patient sous anticoagulant nécessitant un antalgique, il est utile de réévaluer la balance bénéfice-risque et d'envisager des options alternatives avant de prescrire un AINS. Les patients peuvent se procurer certains AINS en vente libre (p.ex. ibuprofène, naproxène), cette délivrance doit faire l'objet d'une attention particulière.
- Pour rappel, le risque hémorragique est également augmenté en cas d'association d'un AOD ou d'antagonistes de la vitamine K avec un autre médicament présentant un risque hémorragique tels que les ISRS et les IRSN (voir 2.1.2.1.2. Anticoagulants oraux directs (AOD) et Folia décembre 2024).

Noms des spécialités concernées :

- Apixaban : Eliquis® (voir Répertoire).
- Dabigatran : Dabigatran(e), Pradaxa® (voir Répertoire).
- Diclofénac: Cataflam®, Diclofenac(e), Motifene®, Voltaren® (voir Répertoire).
- Edoxaban : Lixiana® (voir Répertoire).
- Ibuprofène : Algidrin®, Brufen®, Ibuprofen(e), Nurofen®, Perdorfemina®, Spidifen® (voir Répertoire).
- Naproxène : Aleve®, Apranax®, Naprosyne®, Naproxen(e) (voir Répertoire).
- Rivaroxaban : Rivaroxaban(e), Xarelto® (voir Répertoire).
- Warfarine: Marevan® (voir Répertoire).

Sources

- Petersen, S. R., Bonnesen, K., Grove, E. L., Pedersen, L., & Schmidt, M. (2025). Bleeding risk using non-steroidal anti-inflammatory drugs with anticoagulants after venous thromboembolism: a nationwide Danish study. *European Heart Journal* 2025;46(1):58-68 (doi: 10.1093/eurheartj/ehae736).

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.