Lors de sa réunion mensuelle, qui s'est tenue du 09 au 12 janvier à Londres, le **Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance** (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a poursuivi la procédure d'arbitrage concernant les **rétinoïdes** (article 31) ainsi que la procédure d'arbitrage concernant les facteurs VIII recombinants ou dérivés du plasma et risque de développement d'anticorps inhibiteurs (article 31). Le PRAC a également revu les dernières publications concernant le risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au paracétamol.

Arbitrage- Spécialités de la classe des rétinoïdes (toutes indications) : risque tératogène et risque neuro-psychiatrique

Les spécialités à base de rétinoïdes sont disponibles sous forme orale ou topique et font l'objet d'AMM en procédures nationales ou centralisées. Leurs indications sont variées en dermatologie ou en cancérologie. Les principes actifs sont les suivants : acitrétine, adapalène, alitrétoïne, bexarotène, isotrétinoïne, tazarotène, trétinoïne.

En juillet 2016, le PRAC a initié un Article 31 de la Directive 2001/83/EC afin de revoir les mesures de minimisation des risques pour les rétinoïdes par voie topique ou orale pour assurer que le risque tératogène et les troubles psychiatriques sont mentionnés de façon homogène dans le résumé des caractéristiques du produit et les packagings.

Cette procédure d'arbitrage est toujours en cours et une nouvelle discussion est prévue par le PRAC lors de sa réunion de mars 2017.

Arbitrage- Evaluation du risque de développement d'anticorps inhibiteurs chez les patients naïfs traités par facteurs VIII recombinants ou dérivés du plasma

En juillet 2016, le PRAC a initié un Article 31 de la Directive 2001/83/EC pour évaluer le risque de développement d'inhibiteurs chez les patients hémophiles A initiant un traitement par facteurs VIII de la coagulation recombinants ou dérivés du plasma.

Cette procédure d'arbitrage est toujours en cours et une nouvelle discussion est prévue par le PRAC lors de sa réunion de mars 2017.

Risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero au paracétamol

Un signal sur le risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au paracétamol a été ouvert par la Belgique en 2014, suite aux publications de Brandlistuen et al. (Int J Epidemiol. 2013;42(6):1702-13) et de Liew et al. (JAMA Pediatr. 2014;168 (4):313-20). En mai 2014, après analyse des résultats et des limites de ces deux études, ainsi que de l'ensemble des données cliniques et pré-cliniques disponibles, le PRAC a conclu qu'un lien de causalité entre l'exposition au paracétamol durant la grossesse et l'apparition de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés
in utero
ne pouvait être établi.

Le PRAC avait alors rappelé les règles de bonne utilisation du paracétamol : une utilisation possible pendant la grossesse en cas de nécessité clinique, mais à la dose efficace la plus faible et pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes.

Depuis 2014, les résultats de 7 autres études épidémiologiques (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7) investiguant plus en détail le risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero ont été publiés, notamment concernant le risque de troubles du spectre de l'autisme ou de Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH).

Lors du PRAC de Janvier 2017, à l'issue de la discussion et, de même que précédemment, au vue des nombreuses limites de ces études, le Comité a maintenu sa position qu'à ce jour un lien de causalité ne peut être clairement établi entre l'exposition *in utero* au paracétamol et l'apparition de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés.

Les recommandations actuelles demeurent donc inchangées : en cas de nécessité clinique, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse, mais à la dose efficace la plus faible et pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes.

Lire aussi

- Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

9-12 January 2017 - Site EMA

1.Thompson J, et al. (Plos One 2014) : Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. PLoS ONE 2014; 9: e108210
2.Liew et al. (Autism Res 2016) : Maternal use of Acetaminophen during Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorders in Childhood: A Danish National Birth Corhort Study
3.Avella-Garcia et al. (IJE 2016) : Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms
4.Stergiakouli et al. (JAMA Pediatrics 2016) : Association of Acetaminophen Use During Pregnancy With Behavioral Problems in Childhood Evidence Against Confounding
5.Vlenterie et al. (IJE 2016) :ÂÂÂÂ Neurodevelopmental problems at 18 months among children exposed to paracetamol in utero: a propensity score matched cohort study
6.Liew et al. (Epidemiology 2016): Prenatal Use of Acetaminophen and Child IQ: a Danish Cohort Study.
7. Liew et al. (Int. J. Epidemiol. 2016): Paracetamol use during pregnancy and attention and executive function in offspring at age 5 years.