ACIDE BORIQUE 3 % (m/V) AP-HP
solution pour application cutanée

Fiche d'utilisation pour les professionnels de santé

STATUT
Préparation hospitalière
CIPH (Code d'Identification des Préparations Hospitalières) : 75421383

PRÉSENTATION
Flacon de 500 mL en polypropylène avec bouchon à vis, solution incolore – Carton de 12 flacons

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION
Pas de précaution particulière de conservation avant ouverture
Solution à utiliser dans les 7 jours après ouverture

COMPOSITION
Acide borique ..... 15 g (30 g/L)
Excipient : eau pour préparations injectables ..... pour 500 mL

UTILISATION(S) THÉRAPEUTIQUE(S) DÉCLARÉE(S) À L'ANSM
Traitement des ulcères cutanés colonisés par le bacille pyocyanique (*Pseudomonas aeruginosa*)

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION (1)
Posologie
- Il n'existe actuellement aucune recommandation ou consensus aux niveaux national et international sur l'utilisation de l'acide borique dans le traitement des ulcères cutanés colonisés par le bacille pyocyanique.

- La quantité d'acide borique utilisée ainsi que le temps d'application sont fortement variables d'une équipe à l'autre (1) :
  - utilisation de compresses imprégnées d'acide borique en simple nettoyage ou en application,
  - temps d'application des compresses de quelques minutes à quelques heures,
  - rythme d'administration d'une fois à plusieurs fois par jour,
  - durée du traitement de quelques jours,
  - relais plus ou moins rapide par des lavages avec une solution isotonique de chlorure de sodium à 0,9 % ou de l'eau et du savon.

- Les pratiques actuelles tendent à minimiser le temps de contact entre l'acide borique et la peau, afin de limiter la toxicité de l'acide borique, en particulier liée à son passage systémique.

- Dans tous les cas :
  - bien protéger la peau saine avant la pose du pansement (par ex. à l'aide d'une pommade grasse),
  - adapter la compression à l'état vasculaire du malade,
  - ne pas laisser en place le pansement imbibé d'acide borique pendant plusieurs jours,
  - La durée totale de traitement ne doit pas être supérieure à quelques jours.

Mode d'administration
Voie cutanée

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants ou antécédents d'hypersensibilité au bore et à ses dérivés (dont acide borique)
- Enfant de moins de 18 ans
- Adolescente ou femme en âge de procréer ne disposant pas d'une contraception efficace
- Grossesse
- Allaitement
- Homme au moment de la puberté
- Insuffisance rénale (2–4)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

USAGE EXTERNE – Ne pas injecter, ne pas avaler

RÉSERVÉ À L'ADULTE

- **Un risque reprotoxique** (atteinte testiculaire, diminution de la fertilité et effet tératogène) a été identifié chez l'animal : l'acide borique et ses dérivés ont été classés 1B, c'est-à-dire « probablement reprotoxiques pour l'homme », par le règlement n°1272-2008 du Parlement Européen et du Conseil relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (5).

Selon la directive 67/548/CEE (6), l'acide borique est classé toxique de catégorie 2 pour la reproduction, classé R60 et R61 pour le développement et la fertilité (R60 = peut altérer la fertilité ; R61 = risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant).

La valeur limite d'exposition assurant l'innocuité de l'acide borique et de ses dérivés, aussi bien au regard du risque tératogène que du risque sur la fertilité masculine et du risque d'atteinte testiculaire, a été déterminée par l'ANSM à 0,2 mg équivalent bore/kg/j.
Quantité de bore = 0,175 x quantité d'acide borique (4)

Des valeurs limites d'exposition figurent aussi dans l'annexe de la guideline européenne sur les excipients (7) :
Quantité de bore par groupe d'âge pouvant altérer la fertilité en cas de dépassement :

Âge	**Limite de sécurité**
< 2 ans	1 mg Bore/jour
< 12 ans	3 mg Bore/jour
< 18 ans*	7 mg Bore/jour
≥ 18 ans*	10 mg Bore/jour

* Cette quantité peut également être nocive pour l'enfant à naître.
→ En conséquence, la solution d'acide borique AP-HP 3 % est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 18 ans, chez l'adolescente et la femme en âge de procréer et sans contraception efficace, chez la femme enceinte ou allaitante, et chez l'homme au moment de la puberté. (*cf*. rubrique « Contre-indications ») (2–4).

- Il existe **un risque d'intoxication systémique grave** par application cutanée excessive, prolongée ou lors d'ingestion accidentelle ou volontaire.

L'application sur une peau lésée favorise le passage systémique et les risques d'intoxication par le bore. Les nourrissons, les jeunes enfants et les personnes âgées y sont particulièrement sensibles. L'utilisation de ce traitement sur une période prolongée ou sur une importante surface cutanée lésée est à proscrire (3,8). En cas d'administration répétée et/ou de contact prolongé (compresse imbibée d'acide borique), le produit se fixe préférentiellement au niveau des reins, des glandes surrénales, du cœur, du cerveau et du foie (2,9) (*cf*. rubrique « Surdosage »).
L'acide borique est responsable d'une déplétion en riboflavine (vitamine B2), ce qui pourrait expliquer en partie ses effets toxiques (2).

La non spécificité des signes annonciateurs d'une intoxication peut retarder le diagnostic.
En cas de survenue de signes cutanés (urticaire, érythème, desquamation), digestifs (anorexie, douleur abdominale, nausées, vomissements, ...) ou neurologiques (confusion, crise convulsive, dépression, irritabilité, ...), il convient d'arrêter immédiatement le traitement et de prendre en charge le patient au sein d'une structure médicale adaptée (*cf.* rubrique « Surdosage »).

Ainsi, compte-tenu de la toxicité du bore, l'utilisation d'une solution d'acide borique à 3 % en application cutanée doit être évaluée par le médecin prescripteur, prenant en considération le bénéfice potentiel du traitement par rapport au risque potentiel pour le patient (toxicité du bore).
Après confirmation du bien-fondé de la prescription, la durée du traitement devra être courte.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

- **Non évalué dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM** (10)

GROSSESSE, ALLAITEMENT ET FERTILITÉ

Grossesse

Les données non-cliniques disponibles, chez le rat et la souris, montrent que l'acide borique altère la fertilité chez le mâle (atrophie testiculaire, atteinte des cellules germinales par altération de la maturation et de la libération du sperme) et chez la femelle (cycles œstraux plus courts, augmentation du poids de l'utérus et des reins). Par ailleurs, les données sur le développement du fœtus effectuées chez le rat, la souris et le lapin ont montré que l'acide borique provoque des anomalies (réduction du poids et malformations du système nerveux, des yeux, du système cardiovasculaire et de l'axe squelettique).
Par conséquent la solution d'acide borique AP-HP 3 % est contre-indiquée chez l'adolescente et la femme en âge de procréer et sans contraception efficace, chez la femme enceinte, et chez l'homme au moment de la puberté (*cf*. rubriques « Contre-indications et Mises en garde et précautions d'emploi ») (2–4).

Allaitement

En l'absence de données cliniques, et compte-tenu de son effet sur le développement, la solution d'acide borique AP-HP 3 % est contre-indiquée pendant l'allaitement (2,4).

Fertilité

La solution d'acide borique AP-HP 3 % est contre-indiquée chez l'homme au moment de la puberté (4).

EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES

Effets sur la vigilance

L'acide borique ne figure pas dans l'une et/ou l'autre liste(s) mentionnée(s) dans les arrêtés du 8 août 2008 et/ou du 13 mars 2017 relatifs à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits (11,12).
L'acide borique entre dans la composition de spécialités commercialisées (13). En dehors d'une administration ophtalmique, il n'a aucun effet ou a un effet négligeable sur la vigilance.

EFFETS INDÉSIRABLES

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réaction irritative locale cutanée modérée
- Affections congénitale, familiale et génétique : risque reprotoxique pour une quantité supérieure à 0,2 mg équivalent bore/kg/j (4)

Signalez tout effet indésirable
- au CRPV de rattachement
- ou à l'EP de l'AP-HP : infomed.pv@aphp.fr - Tel : 01 46 69 90 63

SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Intoxication aiguë

L'intoxication aiguë est généralement secondaire à l'ingestion d'une dizaine de grammes de produit ou consécutive à une injection parentérale ou à son application sur une peau lésée.
Plusieurs manifestations peuvent survenir en cas de surdosage aigu.
- manifestations métaboliques : acidose métabolique
- manifestations neurologiques : céphalée, coma, confusion, convulsion, faiblesse, hyperexcitabilité, léthargie, opisthotonos, tremblement
- manifestations psychiatriques : délire, dépression, désorientation temporospatiale, excitation, irritabilité, nervosité
- manifestations cardiaques : choc, collapsus, tachycardie, trouble hémodynamique
- manifestation pulmonaire : œdème pulmonaire
- manifestations gastro-intestinales : diarrhée, douleur abdominale, nausée selle muqueuse et sanglante, vomissement
- manifestations hépatiques : élévation des enzymes hépatiques, ictère
- manifestation rénale : oligurie
- manifestations dermatologiques : rash érythémateux suivi de desquamation, urticaire
- manifestation générale : hyperthermie

Plusieurs observations mentionnent des cas d'atteintes hépatique, rénale et pancréatique (2,3,8).
Des cas d'intoxications sévères d'évolution fatale ont été observés (8,9).

Conduite à tenir en cas de surdosage aigu

Arrêter le traitement. En cas d'ingestion, envisager un lavage gastrique.
Si nécessaire, envisager une exsanguino-transfusion, dialyse péritonéale, dialyse forcée, hémodialyse (14). Naderi et Palmer ont montré l'intérêt de l'hémodialyse dans les cas d'intoxication aiguë par l'acide borique (15).

Intoxication chronique (2,3)
- Manifestation hématologique : anémie
- Manifestations neurologiques : céphalée, confusion, convulsion, dépression, détérioration intellectuelle, insomnie, œdème cérébral
- Manifestations gastro-intestinales : anorexie, nausée
- Manifestations dermatologiques : alopécie, dermatite, éruption cutanée (dermatose exfoliatrice, eczéma séborrhéique, urticaire)

Conduite à tenir en cas de surdosage chronique

Arrêter le traitement.
Administrer un traitement symptomatique et instaurer un suivi de la pression artérielle, de l'équilibre acido-basique, de la fonction rénale et le dépistage des troubles du rythme cardiaque.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe et code ATC : D-Médicaments dermatologiques. D08A-Antiseptiques et désinfectants. D08AD-Dérivés de l'acide borique.

Pour toute demande d'information sur nos médicaments,
contactez notre service d'information médicale InfoMed : 01 46 69 90 63 ou infomed.pv@aphp.fr

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Blech MF, Martin C, Borrelly J, Hartemann P. Treatment of deep wounds with loss of tissue. Value of a 3% boric acid solution. Presse Med. 1990;19(22):1050‑2.

2. INRS. Acide borique (Fiche toxicologique n° 138) [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_138

3. Micromedex®. Acide borique [Internet]. [cité 17 mai 2022]. Disponible sur: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/7D10DA/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/C11A46/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=boric%20acid&UserSearchTerm=boric%20acid&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#

4. ANSM. Mise en garde - Risques liés à l'utilisation de préparations hospitalières, magistrales et officinales contenant de l'acide borique et/ou ses dérivés (borax) [Internet]. 2013 [cité 7 août 2023]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/uploads/2022/07/07/20201027-mise-en-garde-25072013acide-borique-preparations-hospitalieres-2.pdf

5. Règlement (CE) n° 1272/2008 du parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 [Internet]. [cité 7 juill 2023]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32008R1272

6. Journal officiel n° 196 du 16/08/1967 p. 0001 - 0098; édition spéciale finnoise: chapitre 15 tome 1 p. 0019 ; édition spéciale danoise: série I chapitre 1967 p. 0211 ; édition spéciale suédoise: chapitre 15 tome 1 p. 0019 ; édition spéciale anglaise: série I chapitre 1967 p. 0234 ; édition spéciale grecque: chapitre 13 tome 1 p. 0034 ; édition spéciale espagnole: chapitre 13 tome 1 p. 0050 ; édition spéciale portugaise: chapitre 13 tome 1 p. 0050 ; [Internet]. OPOCE; [cité 7 juill 2023]. Directive 67/548/CEE. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A31967L0548

7. EMA. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668). 2019.

8. AFSSAPS. Mises en garde concernant l'utilisation de l'acide borique [Internet]. 2008. [cité 10 août 2023]. Disponible sur: http://www.hosmat.fr/hosmat/ansm/bulletin-vigilance-41.pdf

9. Ishii Y, Fujizuka N, Takahashi T, Shimizu K, Tuchida A, Yano S, et al. A fatal case of acute boric acid poisoning. J Toxicol Clin Toxicol. 1993;31(2):345‑52.

10. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2020 [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1

11. Ministère de la Santé et des Solidarités. Arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000019563838/

12. Ministère de la Santé et des Solidarités. Arrêté du 13 mars 2017 modifiant l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et

produits [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/3/13/AFSP1708232A/jo/texte

13. ANSM. RCP DACRYOSERUM® [Internet]. [cité 17 mai 2022]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0288848.htm

14. Teshima D, Morishita K, Ueda Y, Futagami K, Higuchi S, Komoda T, et al. Clinical management of boric acid ingestion: pharmacokinetic assessment of efficacy of hemodialysis for treatment of acute boric acid poisoning. J Pharmacobiodyn. 1992;15(6):287‑94.

15. Naderi ASA, Palmer BF. Successful treatment of a rare case of boric acid overdose with hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2006;48(6):e95-97.