

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AVRIL 2020

**INTRO:** Ce mois-ci dans les Folia

### ARTICLES

Traitement initial de l'hypertension: quelques publications récentes

Une très grande étude observationnelle et une *Cochrane Review* confirment qu'un thiazide ou substance apparentée reste un choix correct pour le traitement d'une hypertension non compliquée.

Antihypertenseurs: à prendre au coucher plutôt que le matin?

Certaines données indiquent que la prise d'antihypertenseurs au coucher est associée à un plus grand bénéfice en termes de santé que leur prise le matin, sans augmentation des effets indésirables. Bien que ces résultats mériteraient d'être confirmés par une nouvelle étude, on peut déjà envisager de modifier l'heure de la prise de certains antihypertenseurs, en concertation avec le patient.

Remerciements aux experts

### BON À SAVOIR

Le Répertoire édition 2020

L'édition 2020 du Répertoire commenté des médicaments est maintenant disponible sur notre site web.

Les répertoires imprimés sont distribués à partir de mai. Ici, nous prêtons attention aux principales nouveautés et à quelques aspects pratiques.

COVID-19: l'EMA estime que le signal n'est pas assez fort pour déconseiller les AINS [mise à jour du communiqué de 16/3: Évitez jusqu'à nouvel ordre d'utiliser des AINS chez les patients COVID-19]

COVID-19: Ne pas prescrire d'hydroxychloroquine ou de chloroquine pour la prévention du COVID-19 ou pour le traitement à domicile des patients COVID-19

COVID-19: Qu'en est-il des IECA et sartans?

COVID-19: Ne pas prescrire d'azithromycine pour le traitement à domicile des patients COVID-19

COVID-19: Lopinavir + ritonavir (Kaletra®): les résultats d'une première étude randomisée sont décevants; cette association reste réservée aux patients COVID-19 hospitalisés gravement malades

COVID-19: BAPCOC: pas de place pour les antibiotiques chez les patients COVID-19 traités à domicile; en cas de pneumonie bactérienne suspectée: amoxicilline ou amoxi-clav

COVID-19: Qu'en est-il des corticostéroïdes inhalés et des corticostéroïdes nasaux chez les patients souffrant d'asthme, de BPCO et de rhume des foins? Qu'en est-il des patients sous immunosuppresseurs?

COVID-19: Les solutions hydroalcooliques sont utiles dans la lutte contre les coronavirus et les bactéries

Retrait temporaire de l'acétate d'ulipristal 5 mg (Esmya®)

L'acétate d'ulipristal 5 mg (Esmya®) est temporairement retiré du marché, pendant toute la durée de réévaluation de sa balance bénéfice/risque par l'EMA.

**INFORMATIONS RÉCENTES:** mars 2020

** Nouveautés en médecine spécialisée**

- aciclovir à usage ophtalmique (Aciclovir Agepha®)
- émicizumab (Hemlibra®▼)

** Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)**

- érythromycine à usage oral (Erythrocline® sirop)
- moclobémide (Moclobémide Sandoz®)
- sulfacétamide (Antebor®)

**Autres modifications**

- Disponibilité limitée du Gardasil 9®

**PHARMACOVIGILANCE****Erreurs de posologie avec le méthotrexate: nouvelles mesures de précaution**

Pour éviter les erreurs de posologie avec le méthotrexate (prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire), des mises en garde seront notamment imprimées sur l'emballage extérieur et le conditionnement primaire, et du matériel éducatif et une carte patient seront mis à disposition.

## Ce mois-ci dans les Folia

L'utilisation d'un diurétique thiazidique a longtemps été recommandée dans le traitement initial de l'hypertension artérielle. Plus récemment, les guides de pratique clinique ne proposent plus une classe de médicament précise et évoquent parfois comme premier choix d'autres classes de médicaments (IECA ou sartans, les antagonistes du calcium). Le CBIP estime que les diurétiques (thiazides et apparentés) restent un choix correct dans l'hypertension, compte tenu de leur sécurité d'emploi et du long recul d'utilisation. Nous discutons quelques publications récentes qui confirment cet avis.

Concernant le bon usage des antihypertenseurs, nous discutons aussi le moment de leur prise (matinale ou vespérale). La prise du traitement le soir, en particulier des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, s'accompagnerait d'une moindre incidence d'accidents cardio-vasculaires. Cette influence des rythmes biologiques sur l'efficacité et le risque d'effets indésirables des médicaments est actuellement un sujet de discussions scientifiques importantes.

Par ailleurs, les règles de bon usage du méthotrexate sont rappelées. Il y a encore de nombreux cas d'erreurs (prises trop rapprochées, une fois par jour) alors que la prescription doit être espacée (une fois par semaine) dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques.

Dans ce numéro des Folia, nous compilons également nos messages concernant l'épidémie de COVID-19, que nous avons précédemment publiés sur notre site Web sous la forme de communiqués "Bon à savoir". Les communiqués diffusés après le 27/03/20 sont accessibles sous la rubrique "Actualités" de notre site Web, et seront publiés dans un prochain numéro des Folia.

## Traitement initial de l'hypertension: quelques publications récentes

Pendant longtemps, les diurétiques thiazidiques et apparentés ont été le premier choix pour le traitement initial de l'hypertension. La plupart des guides de pratique clinique actuels ne proposent plus de médicament de premier choix pour initier un traitement antihypertenseur ou privilégient d'autres classes de médicaments (IECA ou sartans, antagonistes du calcium) ou même des produits combinés en traitement initial.

Un thiazide reste toutefois un choix correct dans l'hypertension. C'est ce que confirment les données d'une grande étude observationnelle publiée en automne 2019 et une mise à jour de 2018 d'une *Cochrane Review* sur le traitement initial de l'hypertension. Tant au niveau de critères d'évaluation forts qu'en termes de profil d'innocuité, les thiazides semblent au moins égaler les autres classes d'antihypertenseurs.

Ces études n'ont pas évalué le traitement combiné initial. Les recommandations à ce sujet dans les récents guides de pratique clinique de l'ESC ne s'appuient pas sur des données d'études randomisées.

Vous souhaitez renforcer vos connaissances sur ce sujet ? Répondez aux questions de notre quiz en ligne [Folia Quiz - Hypertension](#). Cet e-learning est gratuit. Une accréditation est prévue pour les médecins, les pharmaciens d'officine et les pharmaciens hospitaliers.

Pendant longtemps, les diurétiques thiazidiques et apparentés ont été le premier choix pour le traitement de l'hypertension pour les raisons suivantes: leur efficacité a été prouvée sur des critères d'évaluation forts dans de nombreuses études contrôlées par placebo, ils bénéficient d'un long recul d'utilisation, leurs effets indésirables sont légers et ils sont peu coûteux. D'autres classes de médicaments (IECA, antagonistes du calcium,  $\beta$ -bloquants, sartans), ayant entre-temps également un grand recul d'utilisation dans cette indication, se sont avérées efficaces dans des études randomisées. Leur coût a également baissé. C'est pourquoi la plupart des guides de pratique clinique actuels<sup>1-3</sup> ne proposent plus de médicament de premier choix pour initier le traitement antihypertenseur ou privilégient d'autres classes de médicaments (IECA ou sartans, antagonistes du calcium) ou même des produits combinés en traitement initial. Certains médecins et patients jugent les effets indésirables des thiazides et apparentés moins acceptables.

Le CBIP estime toutefois que les thiazides ou apparentés restent un choix correct et selon certaines sources EBM indépendantes, telles que *La Revue Prescrire*<sup>4</sup> et *Therapeutics Initiative*<sup>5</sup>, ils restent le premier choix pour le traitement initial d'une hypertension non compliquée.

### Données observationnelles

Fin 2019, *The Lancet* publiait les résultats d'une très grande étude observationnelle "en conditions réelles" sur le traitement initial de l'hypertension<sup>6</sup>. L'étude a recueilli les données d'un peu moins de 5 millions de patients ayant commencé un traitement antihypertenseur, provenant de 9 bases de données administratives et médicales. Un peu plus de la moitié des patients ont commencé avec un IECA et 1/6 des patients ont commencé le traitement avec un thiazide (principalement l'hydrochlorothiazide), 1/6 avec un antagoniste du calcium et un autre 1/6 avec un sartan.

Après un suivi médian de plus de 2 ans, l'incidence de chacun des 3 critères d'évaluation primaires (infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral et hospitalisation pour insuffisance cardiaque) était significativement moins élevée chez les utilisateurs d'un thiazide que chez les utilisateurs d'un IECA. À part cela, on n'a pas observé de différences significatives entre les différentes classes de médicaments, à l'exception des antagonistes du calcium n'appartenant pas à la classe des dihydropyridines (initiés chez seulement 3% des patients inclus), qui se révélaient significativement inférieurs aux autres classes sur tous les critères d'évaluation. Les auteurs ont également analysé l'innocuité des différentes classes et concluent que le profil d'innocuité des thiazides se révélait remarquablement meilleur que celui des IECA.

Dans leurs conclusions, les auteurs indiquent que les résultats de leur étude semblent généralement

confirmer l'équivalence entre les différents antihypertenseurs, mais démontrent également une supériorité des thiazides par rapport aux IECA (ainsi que l'infériorité des antagonistes du calcium n'appartenant pas à la classe des dihydropyridines, par rapport aux autres classes).

### Études randomisées, contrôlées par placebo

Bien qu'il existe de nombreuses RCT qui aient évalué l'efficacité des différents antihypertenseurs en les comparant entre eux ou avec un placebo, aucune ne permet de répondre clairement à la question de savoir quel médicament privilégier pour le traitement initial de l'hypertension. En effet, la plupart de ces études n'incluaient pas seulement des patients ayant récemment reçu le diagnostic d'hypertension, mais également des patients hypertendus déjà traités pour leur hypertension.

Une *Cochrane Review* mise à jour en 2018<sup>7</sup>, consacrée spécifiquement au traitement initial de l'hypertension, se limitait à des études randomisées contrôlées par placebo et constatait que les preuves d'un effet positif dans ce contexte étaient les plus importantes pour les diurétiques thiazidiques à faibles doses, sur lesquels portaient la plupart des études disponibles (8). Les IECA se révélaient également significativement supérieurs au placebo sur tous les critères d'évaluation (mortalité totale, nombre total d'accidents cardio-vasculaires, infarctus aigu du myocarde et AVC), mais la qualité des preuves est estimée moins bonne, notamment en raison du nombre moins élevé d'études ayant comparé les IECA avec un placebo. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses, les  $\beta$ -bloquants et les antagonistes du calcium ne se révélaient pas significativement supérieurs au placebo sur tous les critères d'évaluation, et aucune étude contrôlée par placebo n'a été trouvée avec les sartans dans cette indication.

Bien que la conception de cette *Cochrane Review* ne permette pas de comparaison directe entre les différentes classes, les auteurs concluent néanmoins qu'un thiazide à faible dose devrait être le traitement initial de premier choix chez la plupart des patients souffrant d'hypertension essentielle non compliquée.

Risques relatifs (avec IC à 95%) vs. placebo pour les différents antihypertenseurs en traitement initial de l'hypertension (Cochrane Review Wright 2018 <sup>7</sup> )					
	N/n*	Mortalité totale	Mortalité totale	Cardiopathie coronarienne	AVC
Thiazides à faibles doses	8 19.874	<b>0,89</b> (0,82 à 0,97)	<b>0,70</b> (0,64 à 0,76)	<b>0,72</b> (0,61 à 0,84)	<b>0,68</b> (0,60 à 0,77)
Thiazides à fortes doses	11 19.839	0,90 (0,76 à 1,05)	<b>0,72</b> (0,63 à 0,82)	1,01 (0,85 à 1,20)	<b>0,47</b> (0,37 à 0,61)
$\beta$ -bloquants	5 9.313	0,96 (0,86 à 1,07)	<b>0,89</b> (0,81 à 0,98)	0,90 (0,78 à 1,03)	<b>0,83</b> (0,72 à 0,97)
Antagonistes du calcium	1 4.695	0,86 (0,68 à 1,09)	<b>0,71</b> (0,57 à 0,87)	0,77 (0,55 à 1,09)	<b>0,58</b> (0,41 à 0,84)
IECA	3 6.002	<b>0,83</b> (0,72 à 0,95)	<b>0,76</b> (0,67 à 0,85)	<b>0,81</b> (0,70 à 0,94)	<b>0,65</b> (0,52 à 0,82)
Sartans	0 0				

\* N = nombre d'études, n = nombre de patients  
Valeurs indiquées en gras: différences statistiquement significatives (p < 0,05).

## Conclusion

Les deux publications précitées semblent remettre en avant les thiazides comme médicaments de premier choix pour le traitement initial de l'hypertension non compliquée. Toutefois, leur conception (utilisation de données observationnelles qui, en outre, n'ont pas été collectées spécifiquement pour cette étude dans la publication du *Lancet*, manque de comparaisons directes dans la *Cochrane Review*) ne permet pas de conclure à la supériorité des thiazides et apparentés par rapport aux autres antihypertenseurs sur des critères d'évaluation forts.

On peut cependant en conclure que les thiazides constituent un choix au moins aussi bon que les IECA, les antagonistes du calcium ou les sartans. Le CBIP maintient son avis selon lequel un thiazide ou apparenté est un choix correct pour le traitement de l'hypertension non compliquée.

## Addendum: Thérapie combinée en traitement initial

Les études précitées n'ont pas évalué la place de la thérapie combinée dans le traitement initial de l'hypertension. D'après les guides de pratique clinique les plus récents, la thérapie combinée initiale est recommandée chez certains (guideline américain<sup>1</sup>) voire chez presque tous les patients (guideline européen<sup>2</sup>). Les auteurs de ces deux guides de pratique clinique admettent toutefois que leurs recommandations concernant la thérapie combinée ne reposent pas sur des données provenant d'études randomisées. Les auteurs du récent guide de pratique clinique du NICE sur l'hypertension (2019) déclarent, sur la base des mêmes données que leurs collègues américains et européens, qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander une thérapie combinée comme traitement initial<sup>3</sup>.

Ceci est confirmé dans une mise à jour de 2020 d'une *Cochrane Review*, qui n'a trouvé aucune étude randomisée ayant comparé la thérapie combinée en traitement initial de l'hypertension avec la monothérapie<sup>8</sup>. Les auteurs ont donc dû se contenter des résultats de sous-groupes non prédéfinis provenant de 3 études randomisées relativement petites ayant comparé la thérapie combinée à la monothérapie (568 patients au total). Les auteurs concluent donc que les données sont insuffisantes pour pouvoir en tirer une conclusion sur l'efficacité de la thérapie combinée initiale par rapport à la monothérapie dans le traitement de l'hypertension. Le CBIP est également de cet avis (voir Folia de mars 2019).

## Sources spécifiques

1 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Via <https://www.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/HYP.0000000000000065>

2 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Sur <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of-> (doi: 10.1093/eurheartj/ehy339)

3 National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE Guideline 136. Published 28 August 2019. [www.nice.org.uk/guidance/ng136](http://www.nice.org.uk/guidance/ng136)

4 Rédaction Prescrire. Hypertension artérielle essentielle chez un adulte : premiers traitements *Premiers Choix Prescrire*. Actualisation: avril 2019. [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org)

5 Therapeutics Initiative. Using best evidence for the management of hypertension *Therapeutics Letter* n° 106, May-June 2017. <https://www.ti.ubc.ca/2017/09/15/106-using-best-evidence-management-hypertension/>

6 Suchard MA, Schuemie MJ, Krumholz HM, You SC, Chen R et al. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis. *Lancet* 2019;394:1816-26. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32317-7

7 Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 4. Art. No.: CD001841. doi: 10.1002/14651858.CD001841.pub3

8 Garjón J, Saiz LC, Azparren A, Gaminde I, Ariz MJ, Erviti J. First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 2. Art. No.: CD010316. doi: 10.1002/14651858.CD010316.pub3

## Antihypertenseurs: à prendre au coucher plutôt que le matin?

De nouvelles données d'études suggèrent que la prise d'antihypertenseurs au coucher, plutôt que le matin, est susceptible de réduire l'incidence des événements cardio-vasculaires. L'impact positif sur le risque cardio-vasculaire que représente le fait de déplacer la prise de ces médicaments en soirée a principalement été documenté pour les antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine. Cette intervention est simple, ne coûte rien, et ne semble pas être associée à une augmentation des effets indésirables.

Bien que ces résultats mériteraient d'être confirmés par une nouvelle étude indépendante, menée à grande échelle et en double aveugle, on peut déjà opter de déplacer la prise de certains antihypertenseurs en soirée. Cette modification du schéma de traitement doit se faire en concertation avec le patient, la principale préoccupation devant être l'observance thérapeutique.

Vous souhaitez renforcer vos connaissances sur ce sujet ? Répondez aux questions de notre quiz en ligne [Folia Quiz - Hypertension](#). Cet e-learning est gratuit. Une accréditation est prévue pour les médecins, les pharmaciens d'officine et les pharmaciens hospitaliers.

Chez l'humain, la pression artérielle suit un rythme circadien, avec une hausse importante au réveil (déjà hausse légère en fin de sommeil), deux pics pendant la journée (un pic le matin et un pic en fin d'après-midi ou en début de soirée) et un abaissement au cours du sommeil (baisse de 10 à 20% de la pression artérielle systolique), appelé "dipping" nocturne. Il existe de plus en plus de preuves qu'une pression artérielle nocturne élevée (définie comme une pression artérielle nocturne moyenne élevée et/ou la diminution ou l'absence du "dipping" nocturne de la pression artérielle) est un facteur pronostique majeur du risque cardio-vasculaire.

Dans plusieurs petites études, souvent de courte durée, randomisées mais pas toujours en double aveugle, on a déjà constaté que la prise du traitement antihypertenseur au coucher, plutôt que le matin, aboutissait à un meilleur contrôle de la pression artérielle nocturne (avec un rétablissement plus fréquent du "dipping" nocturne)<sup>1,2</sup>. Ceci n'avait pas d'impact sur le contrôle de la pression artérielle diurne. Des comparaisons indirectes entre de grandes études sur l'hypertension, dans lesquelles le traitement médicamenteux était administré le matin ou le soir, semblaient également suggérer un effet positif sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires forts en cas de prise vespérale<sup>1,2</sup>. Ceci n'avait été confirmé, jusqu'à présent, que dans une seule étude randomisée monocentrique relativement petite<sup>3</sup>.

### Le "Hygia Chronotherapy Trial"

Fin 2019, les résultats ont été publiés d'une vaste étude randomisée multicentrique en première ligne, qui a comparé la prise matinale d'antihypertenseurs à la prise vespérale chez 19.084 patients hypertendus (hypertension diagnostiquée ou confirmée par une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) sur 48 heures)<sup>4</sup>. Dans le groupe du matin, les patients ont pris tous leurs médicaments antihypertenseurs immédiatement après leur réveil, dans le groupe du soir, juste avant de se coucher. Après un suivi médian de 6,3 ans, la pression artérielle moyenne nocturne sur 48 heures chez les patients dans le groupe du soir était significativement moins élevée, ainsi que la pression artérielle moyenne nocturne (avec rétablissement plus fréquent du "dipping" nocturne) et la pression artérielle au cabinet. Pour tous ces critères d'évaluation, les différences se limitaient à quelques mmHg.

Mais, ce qui est plus important, c'est que l'on a constaté que l'incidence du critère d'évaluation primaire (un critère d'évaluation composé de mortalité cardio-vasculaire, d'infarctus du myocarde, de revascularisation coronaire, d'insuffisance cardiaque ou d'AVC) était significativement plus faible dans le groupe du soir que dans le groupe du matin (6,5% contre 11,9%; RH 0,55; IC à 95%: 0,50 à 0,61; NST sur la durée d'étude médiane de 6,3 ans: 19). Même pour les composantes individuelles du critère d'évaluation primaire, l'incidence était significativement plus faible dans le groupe du soir que dans le groupe du matin. Le nombre d'antihypertenseurs pris était significativement moins élevé chez les patients du groupe du soir que dans le groupe du matin (1,71 contre 1,80,  $p < 0,001$ ). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne l'incidence des effets indésirables en général et l'incidence de l'hypotension nocturne en particulier.

## Quelques commentaires

- Les différences entre les deux groupes au niveau des critères d'évaluation cardio-vasculaires forts sont étonnamment importantes. Elles sont également beaucoup plus importantes que ce à quoi on pourrait s'attendre sur la base des différences de pression artérielle entre les deux groupes<sup>5</sup>. Cela peut indiquer que, pour réduire l'incidence des maladies cardio-vasculaires, il n'est pas seulement important d'abaisser la pression artérielle mais que le rétablissement du rythme circadien normal de la pression artérielle (avec "dipping" nocturne) joue par exemple également un rôle. Le fait que seuls les investigateurs ayant évalué les critères d'évaluation cardio-vasculaires aient été mis en aveugle, mais pas les patients et les médecins traitants (qui ont rapporté les critères d'évaluation), a pu fausser les résultats<sup>5,6</sup>. L'absence de protocole de traitement fixe et le fait que le choix du médicament et la décision d'adapter le traitement aient été pris par le médecin traitant non mis en aveugle peuvent également avoir influencé les résultats. On a observé des différences significatives entre les deux groupes dans le choix des antihypertenseurs, mais ces différences n'étaient pas suffisamment grandes pour expliquer la différence d'incidence du critère d'évaluation primaire<sup>5</sup>.
- L'absence d'un algorithme de traitement uniforme et le fait que l'étude ne rapporte que de manière limitée l'utilisation des différentes (combinaisons de) classes de médicaments, rendent impossible d'évaluer si l'effet positif observé avec la prise vespérale s'applique à toutes les classes de médicaments. Un peu moins de 80% des patients des deux groupes prenaient au moins un IECA ou un sartan (en monothérapie ou en combinaison avec un autre antihypertenseur). Cette étude fournit donc surtout des preuves en faveur d'un effet positif des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine.
- Dans cette étude, les patients ont pris tous leurs médicaments antihypertenseurs soit le matin, soit au coucher. Il serait intéressant de savoir si l'on ne pourrait pas également obtenir des résultats positifs, chez les patients sous traitement combiné, en étalant les prises sur la journée (un médicament étant pris le matin et l'autre le soir ou au coucher). Cette question n'a pas été examinée dans cette étude.
- L'étude a été réalisée dans 40 centres de soins de santé primaires au nord de l'Espagne. La population se composait essentiellement d'hommes et de femmes d'origine européenne, avec un âge moyen de 60,5 ans et une forte prévalence d'obésité (43,0%), de diabète de type 2 (23,9%) et d'insuffisance rénale (29,4%). Les résultats ne peuvent pas être simplement extrapolés à d'autres populations<sup>6</sup>.
- L'heure de la prise a été strictement définie dans cette étude: le matin, le médicament devait être pris immédiatement après le réveil, et le soir, le médicament devait être pris juste avant de se coucher (dernière action avant d'éteindre la lumière). On ignore donc quel serait l'effet d'une prise d'antihypertenseurs plus tôt dans la soirée (avant ou pendant le dîner, moment plus courant de prise vespérale). Il n'est pas clair non plus quel sera l'impact d'un décalage de l'heure de la prise sur l'observance thérapeutique. Le taux d'observance thérapeutique autorapporté dans cette étude était incroyablement élevé (moins de 3% de non-observance dans les deux groupes).
- L'étude a été menée par le même groupe de recherche qui a également réalisé la plupart des études sur la chronobiologie et la chronothérapie (adaptation d'un traitement au rythme des processus biologiques dans le corps humain) de l'hypertension. Jusqu'à présent, ce sujet n'a été approfondi que par peu d'autres groupes de recherche. Le groupe de recherche de l'étude en question est en outre un fervent défenseur de l'utilisation de la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) pour le diagnostic et le suivi de l'hypertension. L'utilisation de la MAPA n'est pas une pratique courante en première ligne pour le diagnostic, et encore moins pour le suivi de l'hypertension, et peut avoir conduit à des décisions thérapeutiques différentes qu'en cas de suivi au moyen de mesures de la pression artérielle au cabinet ou de mesures de la pression artérielle à domicile.

## Conclusion

Le déplacement de la prise d'antihypertenseurs en soirée (juste avant le coucher) plutôt que le matin est une intervention simple qui ne coûte rien, et qui n'était associée à aucune augmentation des effets indésirables dans cette étude. Dans la pratique quotidienne, l'effet de cette intervention ne sera probablement pas aussi important que dans la population étudiée, mais il semblerait que cette intervention simple soit associée à un effet positif évident sur les critères d'évaluation cardio-vasculaires. Il n'est pas encore clair si cela s'applique à toutes les classes d'antihypertenseurs et s'il existe des arguments en faveur d'une répartition des prises sur la journée en cas de traitement combiné. Pour



répondre à ces questions et confirmer les résultats de l'étude, il serait utile de mener une vaste étude indépendante randomisée en double aveugle (dans laquelle les patients seraient également mis en aveugle pour le traitement au moyen d'un double placebo).

Dans les guides de pratique clinique actuels sur l'hypertension, aucune recommandation n'est formulée quant à l'heure de la prise des antihypertenseurs. Toutefois, on peut déjà opter de déplacer l'heure de la prise des antihypertenseurs en soirée avant le coucher, plutôt que le matin, en particulier dans le cas des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (IECA et sartans). La principale préoccupation doit alors être l'observance thérapeutique, qui laisse déjà souvent à désirer avec les antihypertenseurs. Le risque existe que l'observance soit encore moins bonne en cas de prise vespérale, surtout si ce déplacement de la prise conduit à un schéma thérapeutique plus complexe demandant une prise supplémentaire à l'heure du coucher<sup>5</sup>.

Un tel changement de thérapie doit être effectué en concertation avec le patient. On peut donner le message suivant au patient: "Le plus important est que vous preniez vos médicaments pour la tension chaque jour à une heure fixe, à un moment où vous risquez le moins d'oublier de les prendre. Est-ce plutôt en soirée pour vous, avant le coucher, ou cela vous est-il égal? Prenez-les alors le soir avant de vous coucher; il y a des données qui indiquent que le médicament est le plus efficace à ce moment-là"<sup>7</sup>.

### Sources spécifiques

- 1 Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep Med Rev.* 2017;33:4-16. doi: 10.1016/j.smr.2016.02.003
- 2 Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, Shea SA. Chronotherapy for hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20:97. doi: 10.1007/s11906-018-0897-4
- 3 Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* 2010;27:1629-51. doi: 10.3109/07420528.2010.510230
- 4 Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, Otero A, Moya A. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J.* 2019 Oct 22 (Epub ahead of print). doi: 10.1093/eurheartj/ehz754
- 5 Olde Engberink RHG, van den Born BJH. 's Ochtends of 's avonds? Wat is het beste moment om antihypertensiva in te nemen? *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2020; 164:D4637.
- 6 Heneghan C, O'Sullivan J, Mahtani KR. Should blood pressure medications be taken at bedtime? *BMJ Evid Based Med.* 2020 Jan 28 (Epub ahead of print). doi: 10.1136/bmjebm-2019-111311
- 7 Red Whale. When should I take my blood pressure pills? Red Whale Free Updates 19 Nov 2019; [https://www.gp-update.co.uk/SM4/Mutable/Uploads/pdf\\_file/PEARL-on-Evening-dosing-of-BP-meds\\_1.pdf](https://www.gp-update.co.uk/SM4/Mutable/Uploads/pdf_file/PEARL-on-Evening-dosing-of-BP-meds_1.pdf)

Bon à savoir

## Le Répertoire édition 2020

- L'édition 2020 du Répertoire Commenté des Médicaments est désormais disponible sur notre site Web ([www.cbip.be](http://www.cbip.be)). La version imprimée du Répertoire sera distribuée à partir du mois de mai; dans la version papier, les spécialités sont mises à jour jusqu'en décembre 2019. Dans le Répertoire en ligne, les spécialités sont mises à jour au moins trois fois par mois.
  - Les **textes introductifs** de tous les chapitres du Répertoire ont été révisés, comme chaque année, notamment grâce à 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 du Répertoire).
  - Nous présentons ci-dessous les **principales nouveautés** de cette édition, et expliquons comment obtenir un exemplaire du Répertoire pour les personnes qui ne sont pas actives en tant que médecin, pharmacien ou dentiste.
  - Pour limiter le poids du Répertoire papier, nous avons dû prendre quelques mesures: le Tableau le (Liste alphabétique des substrats, inhibiteurs et inducteurs des isoenzymes CYP et P-gp; Intro.6.3.) et les chapitres 13. Médicaments antitumoraux, 18.1. Anesthésie générale et 19. Agents de diagnostic n'ont pas été imprimés, et dans le chapitre 15.13. Pansements actifs, seuls le nom de la spécialité et de la firme sont mentionnés. Il s'agit d'informations qui ne sont que très rarement nécessaires lors d'une consultation à domicile. Il est fait référence au site Web, où toutes les informations restent disponibles.
- Dès 2021, le CBIP réduira considérablement le tirage des Répertoires imprimés: pour plus de détails, cliquez [ici](#).

### Principales nouveautés du Répertoire

- **Mention de l'insuffisance hépatique comme contre-indication dans le Répertoire.** Nous avons révisé notre méthodologie concernant la mention de l'insuffisance hépatique comme contre-indication. Dans la rubrique "Contre-indications", l'atteinte hépatique n'est mentionnée que si cela est explicitement mentionné dans la rubrique correspondante du RCP. Le terme "insuffisance hépatique" est généralement utilisé, et "insuffisance hépatique sévère" si les données du RCP permettent de déterminer que la contre-indication ne concerne que les classes B ou C du score de *Child-Pugh*. En général, le RCP ne précise pas s'il s'agit d'une cirrhose. Il ressort pourtant de la littérature que ce n'est généralement qu'au stade de cirrhose hépatique que les médicaments présentent des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques cliniquement pertinentes. Pour en savoir plus sur la cirrhose en tant que contre-indication, voir le chapitre "*Levercirrose*" dans *Commentaren Medicatiebewaking* (Pays-Bas, payant). *Commentaren Medicatiebewaking* s'appuie à ce sujet sur le site Web suivant, consultable gratuitement "[www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl)". Dans de rares cas, cette information et celle du RCP se contredisent: dans ce cas-là, ceci est précisé dans la rubrique "Précautions particulières".
- **Mise à jour des recommandations en cas d'oubli de la pilule contraceptive (monophasique).** Le Tableau 6a. remplace l'ancien organigramme et donne les recommandations les plus récentes sur ce qu'il faut faire en cas d'oubli d'une ou plusieurs pilules.
- La **définition de la douleur, en tenant compte des différents types de douleur, et les avis sur la prise en charge de la douleur** ont été mis à jour: voir chapitre 8.1.
- **Mise à jour des recommandations concernant l'usage d'antibiotiques en pratique ambulatoire, en fonction des recommandations révisées de la BAPCOC.** Dans les rubriques "Positionnement" ("Indications principales en pratique ambulatoire") des chapitres Infections, Gynécobstétrique, Dermatologie et Oto-rhino-laryngologie, nous renvoyons, lorsque cela est pertinent, au "Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire" (édition 2019), publié par la Commission Belge de Coordination de la Politique Antibiotique (BAPCOC). Les posologies dans le Répertoire ont également été mises à jour en fonction des recommandations de la BAPCOC. Le guide de la BAPCOC pour la pratique ambulatoire est intégralement disponible dans la version en ligne du Répertoire, dans le chapitre 11.5. – Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire.

- **Nouvelle structure du chapitre 13. Médicaments antitumoraux (ce chapitre est uniquement disponible sur le site Web, pas dans la version papier).**



Ce chapitre est désormais organisé comme suit:

- **13.1. Chimiothérapie:** agents alkylants; antimétabolites; antibiotiques antitumoraux; inhibiteurs de la topo-isomérase; inhibiteurs des microtubules. L'effet cytotoxique de la chimiothérapie ne différencie pas les cellules cancéreuses des cellules normales à division rapide.
- **13.2. Thérapie ciblée:** anticorps monoclonaux; inhibiteurs de protéines kinases (inhibiteurs de l'ALK; inhibiteurs BCR-ABL; inhibiteurs du BRAF; inhibiteurs de CDK4/6; inhibiteurs de l'EGFR; inhibiteurs de MEK; inhibiteurs de mTOR; divers inhibiteurs de protéines kinases); inhibiteurs PARP; inhibiteurs du protéasome. La thérapie ciblée vise spécifiquement les cellules cancéreuses ou le tissu autour de la tumeur.
- **13.3. Immunothérapie:** inhibiteurs du checkpoint immunitaire; agents immunothérapeutiques divers. L'immunothérapie stimule le système immunitaire à réagir contre le cancer.
- **13.4. Antitumoraux divers.**
- **13.5. Médicaments antihormonaux utilisés en oncologie:** modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes en oncologie; inhibiteurs de l'aromatase; antiandrogènes.
- **13.6. Médicaments contre les effets indésirables des antitumoraux.**

### Comment obtenir un exemplaire du Répertoire?

- Médecins, pharmaciens et dentistes actifs: pour l'envoi du Répertoire par la poste, nous utilisons la Banque Carrefour de la Sécurité Sociale, ce qui signifie qu'un seul Répertoire est envoyé à l'adresse du domicile. Par conséquent, les médecins, pharmaciens et dentistes ne doivent pas signaler leur changement d'adresse postale au CBIP, ces changements nous étant communiqués par la Banque Carrefour.
- Étudiants: la distribution se fait par le biais du département responsable de la faculté ou de la (haute) école. Aucun exemplaire n'est envoyé individuellement aux étudiants.
- Autres professionnels de la santé: un exemplaire du Répertoire peut être envoyé sur demande ([administration@cbip.be](mailto:administration@cbip.be)). Les commandes de plus de 4 exemplaires qui sont faites par des institutions doivent être retirées à Bruxelles après contact par e-mail ([administration@cbip.be](mailto:administration@cbip.be)).

Les personnes qui n'ont pas pu obtenir une version papier du Répertoire sont invitées à consulter le Répertoire sur notre site Web. Une application mobile du Répertoire est également disponible sur Google Play (Android) et l'App Store (iOS): chercher sur "CBIP".

Bon à savoir

## **COVID-19: l'EMA estime que le signal n'est pas assez fort pour déconseiller les AINS [mise à jour du communiqué de 16/3: Évitez jusqu'à nouvel ordre d'utiliser des AINS chez les patients COVID-19]**

L'EMA, l'Agence européenne des médicaments, considère que le signal de la Direction Nationale de la Santé française sur les AINS comme facteur de risque d'aggravation du COVID-19 n'est pas assez fort pour déconseiller ces médicaments: voir le communiqué de l'EMA. Ce même signal incite toutefois plusieurs scientifiques britanniques du *BMJ* (News 17/03/20) à lancer un appel à la prudence concernant l'utilisation des AINS (p.ex. l'ibuprofène) chez les patients atteints du COVID-19.

Il n'existe actuellement aucune preuve solide que les AINS entraînent des risques supplémentaires. D'un autre côté, on ne dispose pas non plus de données suffisantes pour rassurer à ce sujet. Par principe de précaution, et parce que l'ibuprofène ne présente aucun bénéfice par rapport au paracétamol dans le traitement de la fièvre, le CBIP reste de l'avis que le paracétamol est à privilégier aux AINS chez les patients atteints du COVID-19, dans l'attente de données supplémentaires.

### **Notre Bon à Savoir du 16 mars 2020:**

Les autorités sanitaires françaises déconseillent l'utilisation des AINS chez les patients touchés par le COVID-19 (infection au coronavirus). Pour lire le communiqué des autorités sanitaires françaises, cliquez [ici](#). Selon des communiqués français, les AINS constitueraient un facteur de risque d'aggravation de l'infection. Le signal selon lequel les AINS sont susceptibles d'aggraver l'évolution d'infections n'est d'ailleurs pas nouveau, voir Folia d'octobre 2019.

Étant donné que les AINS ne présentent aucun bénéfice par rapport au paracétamol pour contrôler la fièvre, il est conseillé, jusqu'à nouvel ordre: chez les patients susceptibles d'être touchés par le Covid-19 (infection au coronavirus), ne pas utiliser d'AINS ou d'acide acétylsalicylique (AAS) pour lutter contre la fièvre; si nécessaire, du paracétamol peut être utilisé à raison de 2 à 3 grammes par jour (voir le Répertoire 8.2.1.).

De nombreux patients ont de l'ibuprofène à la maison, comme médicament en vente libre, et ne savent pas qu'il s'agit d'un AINS. Il en va de même pour les produits (éventuellement combinés) en vente libre contenant de fortes doses d'AAS.

Chez les patients sous traitement chronique par AINS, une décision doit être prise en concertation entre le patient et le médecin. Chez les patients utilisant de faibles doses d'AAS dans le cadre de la prévention cardio-vasculaire, il n'y pas d'arguments actuellement pour interrompre la prise.

Nous ne disposons pas actuellement de suffisamment de données pour évaluer la gravité de ce signal, mais dès que davantage de données seront disponibles, nous les communiquerons sur notre site Web.

Voir également le communiqué de l'AFMPS à ce sujet, sur le site Web de l'Agence: [https://www.afmps.be/fr/news/coronavirus\\_le\\_paracetamol\\_reste\\_le\\_premier\\_choix\\_en\\_cas\\_de\\_fievre\\_et\\_de\\_douleur](https://www.afmps.be/fr/news/coronavirus_le_paracetamol_reste_le_premier_choix_en_cas_de_fievre_et_de_douleur).

Bon à savoir

## COVID-19: Ne pas prescrire d'hydroxychloroquine ou de chloroquine pour la prévention du COVID-19 ou pour le traitement à domicile des patients COVID-19

Les autorités sanitaires belges appellent à **ne pas prescrire d'hydroxychloroquine (Plaquenil®) ou de chloroquine (uniquement disponible comme matière première) en prévention du COVID-19, ni chez les patients COVID-19 traités à domicile.**

L'hydroxychloroquine et la chloroquine doivent être **réservées** durant l'épidémie COVID-19 **au traitement des patients hospitalisés, dans le cadre d'études**. L'accès à l'hydroxychloroquine doit en outre être sécurisé pour les **patients qui en bénéficient pour leur traitement chronique, par exemple en raison de polyarthrite rhumatoïde ou de lupus érythémateux disséminé.**

L'AFMPS a donc décidé de mettre en quarantaine Plaquenil® et la matière première chloroquine afin de constituer un stock stratégique durant l'épidémie COVID-19 (voir site Web Ophaco). Les pharmacies ne pourront se faire livrer ce médicament que pour les patients traités de façon chronique avec Plaquenil®.

### Informations plus détaillées

- La chloroquine et l'hydroxychloroquine montrent *in vitro* une bonne activité contre le virus SARS-CoV-2, mais il n'y a actuellement aucune preuve d'efficacité clinique. Des études cliniques sont actuellement en cours.
- La procédure pour les **médecins généralistes** en cas de suspicion de maladie COVID-19 (version du 17/03/20) [Sciensano] mentionne: *Donnez un traitement selon les symptômes du patient. L'usage des médicaments hors indication ou des médicaments expérimentaux pour traiter le COVID-19 est réservé aux patients hospitalisés.*
- La procédure pour les **hôpitaux** et les **spécialistes** "Traitement des patients hospitalisés" (version (anglaise) du 16/03/2020) [Sciensano] mentionne: "At the time being, the use of investigational or off label medicinal products to treat patients suspected or confirmed COVID 19 should be restricted to hospital use." Et "Chloroquine has good in vitro activity against SARS-CoV-2 and seems to reduce the duration of viral shedding. This does not mean that this will be translated in clinical efficacy (many previous experiences were disappointing). Results of ongoing clinical trials are eagerly awaited. This drug has been used for decades (at a total of 25 mg/kg within 3 days) for malaria treatment without any monitoring and side effects, including in pregnant women.

However, the therapeutic window is quite narrow (cardiotoxicity/arrhythmia), requiring caution for use at higher cumulative dosages. For this reason, we strongly recommend that its use in suspected/confirmed COVID-19 be restricted to hospitalized patients. A very recent article suggests that hydroxychloroquine (drug marketed in Belgium as Plaquenil®) is more potent than chloroquine *in vitro*, so that lower dosages (than initially recommended) could be used [14]. This option has been therefore preferred in this guideline since therapy will be required mostly in older patients and/or in case of severe disease. Since availability of hydroxychloroquine in sufficient quantity might become a problem, instructions for the chloroquine use will be also provided, but more caution will be required." **[Note de la rédaction du CBIP: pour la chloroquine et l'hydroxychloroquine, tenir compte d'un allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes, voir Répertoire, chapitre 9.2.1.]**

Bon à savoir

## COVID-19: Qu'en est-il des IECA et sartans?

- Des inquiétudes ont été soulevées quant à une possible interférence entre les récepteurs ACE2 (utilisés par le virus pour se fixer à sa cellule cible) et les médicaments qui renforcent l'expression des récepteurs ACE2, tels que les IECA et les sartans, ainsi que les AINS et les thiazolidinediones (glitazones: pioglitazone). Des auteurs du *Lancet Respiratory Medicine* émettent l'hypothèse que les patients diabétiques et hypertendus traités avec ces médicaments présentent un risque plus élevé de COVID-19 et d'une évolution plus grave de la maladie. Voici le message que **Sciensano** adresse aux hôpitaux et aux spécialistes (mise à jour du 16/3) à ce sujet: par précaution et dans l'attente de nouvelles données, envisagez de substituer un autre médicament à un IECA ou un sartan chez les patients hospitalisés ayant une infection COVID-19 confirmée, mais ne changez rien au traitement des patients traités à domicile chez lesquels une infection au COVID-19 est suspectée ou confirmée [voir Sciensano > Procédures pour les hôpitaux et les spécialistes > Traitement des patients hospitalisés (version du 16/03/20)].
- Il est important de savoir qu'il n'a pas du tout été vérifié si les patients concernés dans l'article du *Lancet* prenaient effectivement des IECA ou des sartans, il a seulement été noté que les comorbidités que ces patients présentaient le plus fréquemment sont souvent traitées avec des IECA (*The Lancet*: "Notably, the most frequent comorbidities reported in these three studies of patients with COVID-19 are often treated with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors; however, treatment was not assessed in either study."). Il ne s'agit donc pas d'une "corrélacion directe" mais d'une "corrélacion possible".
- **Chez les patients traités à domicile, il est donc certainement déconseillé d'interrompre les IECA ou les sartans, le risque étant trop élevé, surtout en cas d'insuffisance cardiaque.** Nous vous tenons informés.
- Toute suspicion d'effet indésirable peut être notifiée via [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be).

Bon à savoir

## COVID-19: Ne pas prescrire d'azithromycine pour le traitement à domicile des patients COVID-19

**Les autorités sanitaires belges et les experts (dont BAPCOC) appellent à ne pas prescrire d'azithromycine chez les patients COVID-19 traités à domicile. L'efficacité de l'azithromycine n'a pas été prouvée dans le COVID-19 (malgré les messages qui circulent à ce sujet !) et son utilisation est associée à des risques.**

- Les données sur l'azithromycine chez les patients COVID-19 concernent une observation chez 6 patients qui, dans une étude sur l'effet de l'hydroxychloroquine, ont aussi incidemment reçu de l'azithromycine (voir "Informations plus détaillées").
- L'effet dans l'étude concerne la négativation du test PCR et non la guérison des patients.
- Il n'y a pas de données sur l'administration d'azithromycine seule.
- Cette petite étude a été menée auprès de patients hospitalisés gravement malades sous surveillance permanente.
- L'azithromycine peut entraîner un allongement de l'intervalle QT (avec risque de torsades de pointes). Cela vaut également pour la (hydroxy)chloroquine. Lorsque les deux médicaments sont associés et certainement lorsqu'ils sont utilisés dans des groupes à risque (par exemple les personnes âgées, les patients atteints de cardiopathie), le risque augmente fortement.
- Le risque de résistance aux antibiotiques augmente.
- La disponibilité de l'azithromycine est compromise pour les patients qui ont à juste titre besoin d'azithromycine.

Les risques sont donc plus élevés que les chances d'amélioration lorsque l'azithromycine est utilisée en ambulatoire chez les patients COVID-19.

L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) a donc décidé le 20 mars d'imposer des quotas aux entreprises pour la livraison de spécialités à base d'azithromycine, afin d'en garantir la disponibilité. Au début de cette semaine, l'AFMPS avait déjà décidé de limiter la livraison d'hydroxychloroquine et de chloroquine (voir avis du 18 mars 2020); le paracétamol et certains antiviraux sont désormais également soumis à des restrictions de délivrance/livraison (voir aussi le site web de l'AFMPS, communiqués du 18 mars et du 19 mars).

### Informations plus détaillées

La procédure pour les **hôpitaux** et les **spécialistes** "Traitement des patients hospitalisés" (**version (anglaise) du 19/03/2020**) [Sciensano] mentionne: "*Results of Gautret<sup>1</sup> study have been just released and confirm that viral positivity in respiratory secretions (measured by PCR) is significantly decreased at day 6 in hydroxychloroquine-treated COVID-19 patients (n = 26) versus those with supportive care (n = 16 controls): 30% positivity versus 87,5%, p < 0,001. This observation strongly supports the current choice of hydroxychloroquine as first-line treatment; we suggest to keep the current recommended dosage (see Table), which is pharmacologically very close to that used in Gautret's study. **Of note, in a small subgroup (n = 6) of COVID patients incidentally treated with azithromycin for suspected bacterial superinfection, a more pronounced viral suppression was observed, but this observation is still too preliminary to recommend systematic administration of both drugs concomitantly, taking into account some significant risks of interaction[15].***"

### Sources spécifiques

<sup>1</sup> Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents. In Press.

Bon à savoir

## **COVID-19: Lopinavir + ritonavir (Kaletra®): les résultats d'une première étude randomisée sont décevants; cette association reste réservée aux patients COVID-19 hospitalisés gravement malades**

Le lopinavir, en association avec le ritonavir pour augmenter la biodisponibilité, est utilisé hors indication chez des patients COVID-19 hospitalisés gravement malades. Le choix de cette association est basé sur des signes (principalement d'études in vitro) d'activité antivirale contre les coronavirus SARS-CoV (responsable du SRAS), MERS-CoV (responsable du MERS) et le récent SARS-CoV2 (responsable du COVID-19). **Une première étude randomisée de lopinavir + ritonavir, menée à Wuhan (Chine) chez des patients COVID-19 hospitalisés gravement malades, vient de montrer qu'une amélioration clinique ne s'est pas produite plus rapidement chez les patients recevant du lopinavir + ritonavir en plus du traitement standard que chez les patients n'ayant reçu qu'un traitement standard** (voir aussi l'information de Sciensano dans "Informations plus détaillées"). L'étude a été publiée le 18 mars dans le *New England Journal of Medicine* (l'étude et l'éditorial peuvent être consultés gratuitement).

Comme pour l'hydroxychloroquine et la chloroquine (voir notre communiqué du 20/03/20), l'association lopinavir + ritonavir (Kaletra®) doit être réservée durant l'épidémie COVID-19 pour le traitement des patients hospitalisés, dans le cadre d'études. Tout comme Plaquenil® et la matière première chloroquine, Kaletra® a été mis en quarantaine par les autorités sanitaires belges, et les pharmacies ne recevront ce médicament que pour les patients traités de manière chronique par Kaletra® (voir le site web d'Ophaco et le site web de l'AFMPS).

### **Informations plus détaillées**

La procédure pour les **hôpitaux** et les **spécialistes** "Traitement des patients hospitalisés" (**version (anglaise) du 19/03/2020**) [Sciensano] mentionne: "*Lopinavir/ritonavir has been recently shown not to provide clinical benefit in hospitalized patients with COVID-19. Importantly, there was also no impact on viral excretion. This is in line with in vitro experiments with SARS-CoV2 but also SARS-CoV1. In this trial however, a possible benefit (shorter stay in ICU) was suggested in patient who were treated early (before 12 days of symptoms). Lopinavir/ritonavir can still be therefore considered a second choice for the moment, when hydroxychloroquine is contraindicated, but only if this treatment could be administered early in the course of the disease (within 10 days after symptoms onset). We consider this treatment as futile if administered later on.*"



Bon à savoir

## **COVID-19: BAPCOC: pas de place pour les antibiotiques chez les patients COVID-19 traités à domicile; en cas de pneumonie bactérienne suspectée: amoxicilline ou amoxi-clav**

Les experts de BAPCOC appellent à **ne pas prescrire d'antibiotiques** aux patients COVID-19 traités à domicile. BAPCOC demande de communiquer le texte suivant:

Les autorités sanitaires belges et les experts, dont ceux de BAPCOC, appellent à ne pas prescrire d'antibiotiques pour le traitement à domicile des patients COVID-19 possibles ou confirmés, en ce compris **l'azithromycine**.

L'azithromycine n'a **pas d'efficacité prouvée** en cas de COVID-19 (malgré les messages qui circulent à ce sujet!) mais en prescrire implique des risques. Vous trouverez plus d'explications [ici](#).

Lorsqu'un traitement antibiotique est démarré pour le traitement à domicile d'une **pneumonie bactérienne**, c'est l'amoxicilline 3x 1g/jour pendant 7 jours qui reste le traitement de premier choix. En cas de suspicion de pneumonie de fausse route ou de comorbidité, c'est l'amoxi-clav 3x 875mg/jour, également pendant 7 jours. **La moxifloxacine** est strictement réservée pour les patients qui ont une allergie à la pénicilline. Il est important de limiter le recours à la moxifloxacine à ce groupe de personnes, tant en raison des effets secondaires graves liés aux quinolones, que pour prévenir le développement de résistances et que ces antibiotiques soient des traitements de 2e ligne possibles.

Par ailleurs, il a déjà été demandé de ne pas prescrire **d'hydroxychloroquine** (Plaquenil®) ou de **chloroquine** (uniquement disponible comme matière première) pour prévenir l'infection COVID-19, ni pour le traitement des patients COVID-19 possibles ou confirmés traités à domicile (voir l'article [ici](#)).

Pour prescrire ou délivrer des antibiotiques, il est recommandé d'utiliser le guide antibiotique ("Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire"). Ce guide est disponible gratuitement via [cette page CBIP](#) et a été mis à jour en 2019.

Bon à savoir

## **COVID-19: Qu'en est-il des corticostéroïdes inhalés et des corticostéroïdes nasaux chez les patients souffrant d'asthme, de BPCO et de rhume des foins? Qu'en est-il des patients sous immunosuppresseurs?**

Ces derniers jours, la rédaction du CBIP a reçu plusieurs demandes pour savoir s'il est souhaitable, pendant l'épidémie de coronavirus, pour les patients asthmatiques ou atteints de BPCO, de poursuivre leur traitement d'entretien, et s'il est sûr d'utiliser des corticostéroïdes par voie nasale en cas de rhume des foins maintenant que la saison pollinique du bouleau a commencé. L'utilisation de nébuliseurs est-elle sûre? Et qu'en est-il des patients sous immunosuppresseurs?

***Les patients asthmatiques doivent-ils poursuivre leur traitement d'entretien (y compris les corticostéroïdes inhalés (CSI))?*** Oui, des organisations telles que GINA déclarent actuellement à l'unanimité que les patients doivent poursuivre leur traitement d'entretien. *The Centre for Evidence-Based Medicine* de l'Université d'Oxford conclut qu'il n'existe actuellement aucune preuve d'un lien entre le CSI et l'évolution défavorable d'une infection au COVID-19. Les avantages d'un bon contrôle de l'asthme l'emportent en ce moment sur les inconvénients théoriques.

***Les patients atteints de BPCO devraient-ils poursuivre leur traitement d'entretien?*** Oui, des organisations telles que GOLD déclarent actuellement à l'unanimité que les patients doivent poursuivre leur traitement d'entretien. Il n'y a actuellement aucune preuve scientifique, selon GOLD, que les CSI (ni les corticostéroïdes oraux, voir infra) doivent être évités chez les patients atteints de BPCO lors de cette épidémie de COVID-19. Les avantages d'un bon contrôle de BPCO l'emportent en ce moment sur les inconvénients théoriques.

***L'utilisation de nébuliseurs est-elle sûre?*** Non, dans plusieurs sources, il est déconseillé d'utiliser des nébuliseurs. Les particules d'aérosol générées par les nébuliseurs peuvent contenir des virus et ont la taille idéale pour pénétrer profondément dans les poumons, favorisant ainsi la propagation du virus sur une distance de plusieurs mètres. En outre, les particules peuvent déclencher une toux chez le patient et les personnes à ses côtés, ce qui augmente encore le risque de propagation du virus. Il est recommandé d'utiliser autant que possible des aérosols doseurs combinés à une chambre d'expansion. Si toutefois un nébuliseur est utilisé, il est recommandé de l'utiliser dans une pièce bien ventilée sans climatisation, en l'absence d'autres personnes, et de nettoyer soigneusement le nébuliseur et la pièce après utilisation. [GINA; *The American College of Allergy, Asthma and Immunology*; *Canadian Medical Association Journal* ; *National Asthma Council Australia*].

***Les corticostéroïdes par voie nasale peuvent-ils être démarrés en toute sécurité chez les patients atteints de rhume des foins maintenant que la saison pollinique du bouleau a commencé?*** Il n'y a aucune information étayée à ce sujet. Le site Web AllergyUK encourage les personnes allergiques à commencer correctement leur traitement (préventif), y compris les antihistaminiques et les corticostéroïdes par voie nasale. Les conseils d'experts vont dans le même sens. Il faut éviter que les patients atteints de rhume des foins éternuent beaucoup et répandent des aérosols, ce qui favorise la propagation du virus chez les patients COVID-19. Les corticostéroïdes par voie nasale sont les plus efficaces dans le rhume des foins; les antihistaminiques par voie orale ou en gouttes nasales sont une alternative. Il n'existe actuellement aucune preuve scientifique que les corticostéroïdes par voie nasale doivent être évités.

***Les patients sous immunosuppresseurs, par exemple dans le contexte de maladies immunitaires chroniques, devraient-ils poursuivre leur traitement?*** Il n'y a aucune information étayée sur le COVID-19 et l'immunosuppression par corticostéroïdes oraux, DMARD ou agents biologiques. Plusieurs organisations de rhumatisme (*The European League Against Rheumatism (EULAR)* et *the British Society for Rheumatology*) et de maladies inflammatoires de l'intestin (*British Society of Gastroenterology* et *Crohn's & Colitis UK*)

Bon à savoir

## **COVID-19: Les solutions hydroalcooliques sont utiles dans la lutte contre les coronavirus et les bactéries**

Dans Medisch Contact (une publication de la "*Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst* (KNMG)" aux Pays-Bas), on explique pourquoi les désinfectants à base d'alcool agissent contre les virus, tels que les coronavirus (entre autres SARS-CoV-2), et les bactéries. L'activité des désinfectants à base d'alcool s'explique par le fait qu'ils détruisent la structure des protéines des virus et des bactéries. Ceci ne vaut toutefois pas pour tous les virus, mais seulement pour ceux qui ont une enveloppe virale. Les coronavirus (tels que SARS-CoV-2), ainsi que les virus influenza, étant des virus enveloppés, la désinfection avec de l'alcool est donc utile. Les rotavirus, par exemple, sont des virus non enveloppés et sont insensibles à l'alcool. Plus d'informations sur Medisch Contact.

Via [info-coronavirus.be/fr/](https://info-coronavirus.be/fr/), le SPF Santé publique belge fournit également des instructions sur la manière de se désinfecter les mains avec une solution hydroalcoolique ou de les laver à l'eau et au savon: [https://d34j62pqlfm3rr.cloudfront.net/images/fra\\_techneekzoom.jpg](https://d34j62pqlfm3rr.cloudfront.net/images/fra_techneekzoom.jpg).

Bon à savoir

## Retrait temporaire de l'acétate d'ulipristal 5 mg (Esmya®)

L'Agence européenne des médicaments (EMA) entreprend une nouvelle évaluation de la balance bénéfices/risques de l'acétate d'ulipristal 5 mg (Esmya®), indiqué dans le traitement séquentiel ou préopératoire des fibromes utérins [communiqué de l'EMA du 13/3/20]. L'EMA a décidé de retirer temporairement l'acétate d'ulipristal 5 mg du marché, pendant toute la durée de réévaluation. Cette décision fait suite à un nouveau cas d'atteinte hépatique sévère ayant nécessité une transplantation hépatique, malgré les mesures de minimisation des risques mises en place depuis 2018 pour limiter le risque d'atteinte hépatique. Un traitement par Esmya® ne peut plus être instauré chez des nouvelles patientes et les traitements en cours doivent être arrêtés.



En 2018, le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) de l'EMA avait déjà réévalué la balance bénéfices/risques de l'acétate d'ulipristal 5 mg, suite à la notification de cas de lésions hépatiques graves dont quatre avaient nécessité une transplantation hépatique. Depuis, des mesures de minimisation de risque ont été mises en place, notamment une utilisation restreinte et la réalisation de tests hépatiques réguliers [voir Folia janvier 2019].

Rappelons que dans le cadre du traitement des fibromes utérins, l'ulipristal a été évalué principalement à court terme et préalablement au traitement chirurgical. Dans cette indication, il ne présente pas d'avantage par rapport aux analogues de la gonadoréline.

La réévaluation de l'EMA ne concerne pas l'acétate d'ulipristal 30 mg (EllaOne®), utilisé comme contraceptif d'urgence. Il n'y a pas de préoccupation d'atteinte hépatique avec EllaOne®, puisqu'il est administré en prise unique.

## Informations récentes mars 2020

### Nouveautés en médecine spécialisée

- aciclovir à usage ophtalmique
- émicizumab

### Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- érythromycine à usage oral
- moclobémide
- sulfacétamide

### Autres modifications

- Disponibilité limitée du Gardasil 9®

▼: 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).

### Nouveautés en médecine spécialisée

#### aciclovir à usage ophtalmique (Aciclovir Agepha®)

**Positionnement et commentaire du CBIP:** l'aciclovir à usage ophtalmique (Aciclovir Agepha®, chapitre 16.1.3.) est de nouveau sur le marché. Les antiviraux sous forme de pommade ou de gel ophtalmique sont indiqués, selon le RCP, en cas d'accès aigu de kératite à *Herpes simplex*. Dans le zona ophtalmique, un avis spécialisé est nécessaire. Dans ce cas, un antiviral doit être administré par voie systémique; un traitement local ne suffit pas et on ne sait pas s'il est utile d'associer un traitement local à un traitement antiviral systémique. Pour la prise en charge du zona ophtalmique, voir aussi la Fiche de Transparence Zona ophtalmique. L'usage prolongé d'antiviraux par voie ophtalmique peut provoquer une kératite superficielle.

**Coût** 15€ pour un tube, non remboursé au 1er mars 2020.

#### émicizumab (Hemlibra®▼)

**Positionnement:** l'émicizumab (Hemlibra®▼, chapitre 2.2.1.) est un anticorps monoclonal humanisé se liant au facteur IX activé et au facteur X pour compenser le déficit en facteur VIII de l'hémophilie A. Les principaux effets indésirables connus à ce jour sont des réactions au site d'injection, des céphalées et arthralgies.

**Commentaire du CBIP:** dans l'hémophilie A avec inhibiteurs anti-facteur VIII ou dans l'hémophilie A sévère sans inhibiteurs anti-facteur VIII, l'émicizumab en traitement préventif est efficace pour réduire le risque hémorragique. Son administration sous-cutanée est moins contraignante que l'administration intraveineuse des autres traitements préventifs. Son profil d'innocuité à plus long terme, notamment chez les enfants, n'est pas encore connu.

**Indication selon le RCP:** traitement prophylactique des épisodes hémorragiques chez les patients atteints

- d'hémophilie A avec inhibiteurs anti-facteur VIII
- d'hémophilie A sévère sans inhibiteurs anti-facteur VIII.

#### Efficacité

- Chez des patients ne répondant plus au traitement par facteur VIII en raison de la production d'anticorps anti-facteur VIII, l'émicizumab permet de diminuer de plus de 75% le risque hémorragique.
- Chez des patients ayant une hémophilie A sévère mais sans anticorps anti-facteur VIII, l'émicizumab diminue le taux d'hémorragies

- de 96% par rapport à aucun traitement prophylactique (étude randomisée)
- de 68% par rapport à un traitement prophylactique par facteur VIII (comparaison intra-individuelle : pas d'étude randomisée).

### Innocuité

- Il convient d'être attentif à la survenue de microangiopathie thrombotique ou de thromboembolie en cas d'administration concomitante de concentrés de facteurs du complexe prothrombique activés ou d'autres traitements antihémorragiques.
- Les effets indésirables fréquents (1-10%) sont: réaction au site d'injection, arthralgies, céphalées, diarrhée, myalgie et pyrexie.
- Les tests biologiques concernant la voie intrinsèque de coagulation sont modifiés et ne sont donc pas fiables lors de la prise d'émicizumab.
- Les femmes en âge de procréer doivent recevoir une contraception efficace jusqu'à 6 mois après l'arrêt de l'émicizumab.
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.<sup>1-3</sup>

**Coût** de 2.500 à 12.600€ pour une ampoule, en fonction du dosage, remboursé en a! au 1er mars 2020.

### Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

#### érythromycine à usage oral (Erythrocin® sirop)

L'**érythromycine sous forme de sirop (Erythrocin® sirop, chapitre 11.1.2.1.)** n'est plus disponible. Il n'existe plus d'érythromycine à usage oral, seule la forme pour usage intraveineux est encore disponible. La place de l'érythromycine s'est progressivement réduite depuis l'apparition des néomacrolides, qui présentent un spectre antibactérien similaire, une meilleure résorption après administration orale, et des effets indésirables gastro-intestinaux moindres (voir chapitre 11.1.2.).

Le CBIP rappelle que les macrolides ne sont en général pas des antibiotiques de premier choix, vu les résistances élevées.

#### moclobémide (Moclobémide Sandoz®)

Le **moclobémide (Moclobémide Sandoz®, chapitre 10.3.3.)** n'est plus disponible. La phénelzine, un autre inhibiteur des monoamine oxydases (IMAO), étant retirée du marché depuis juillet 2019, il n'existe maintenant plus d'IMAO pour le traitement de la dépression sur le marché belge. Les IMAO n'étaient pas un premier choix dans la prise en charge de la dépression, vu leur profil d'innocuité et le risque d'interactions médicamenteuses. Pour la prise en charge de la dépression, voir chapitre 10.3.

#### sulfacétamide (Antebor®)

La **sulfacétamide**, un antibiotique à usage dermatologique (**Antebor®, chapitre 15.1.2.2.)** n'est plus disponible. Les antibiotiques à usage dermatologique sont parfois utilisés dans des situations où des antiseptiques peuvent suffire. Les seules indications étayées des antibiotiques à usage dermatologique concernent l'acide fusidique pour l'impétigo et la mupirocine pour l'éradication du MRSA.

### Autres modifications

#### Disponibilité limitée du Gardasil 9®

Les stocks du **Gardasil 9®, un vaccin contre le papillomavirus humain (chapitre 12.1.1.11.)**, sont momentanément limités. L'AFMPS a publié des recommandations à destination des prescripteurs (voir communiqué du 11/2/20).

### Sources spécifiques

1 Hemlibra®, Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Émicizumab (Hemlibra®) et hémophilie A, La Revue Prescrire, août 2019; 39(430): 565-70

3 Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. Mahlangu et al., N Engl J Med 2018; 379:811-822

## Sources générales

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 28 février 2020

- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 28 février 2020

## Remerciements aux experts

Les Folia sont édités sous la responsabilité du CBIP. Les trois rédacteurs en chef sont assistés par les membres du Comité de rédaction et de nombreuses autres personnes. Lors de la préparation des articles, ceux-ci sont régulièrement revus par des experts. Nous les en remercions ainsi que tous les collaborateurs de la rédaction.

Nous remercions particulièrement les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires en 2019: M.H. Antoine, C. Ameloot, M. Arbyn, J.L. Balligand, J.F. Baurain, G. Beuken, D. Bijl, C. Brasseur, T. Bruwier, P. Carrillo, H. Cloetens, M. Croughs, G. De Backer, T. De Backer, P. De Buck, J. de Hoon, A. De Sutter, G. Declerck, T. Declercq, N. D'Haese, M. Dhont, W. Distelmans, M.M. Dolmans, K. Everaert, N. Fierens, S. Goethals, J. Hamdani, G. Hanquet, T. Hillary, L. Huys, S. Kiridis, L. Knoops, G. Laekeman, J. Lambert, C. Lescrainier, J. Longueville, D. Lossignol, N. Maenhaut, I. Maniewski-Kelner, V. Mertens, M. Mostin, F. Nobels, W. Peetermans, A. Peltier, W. Penninckx, F. Peters, B. Pirotte, T. Roisin, S. Rottey, P. Soentjens, A. Somers, N. Steens, B. Swennen, D. Tennstedt, N. Thiry, G. Top, P. Van Damme, M. Van de Casteele, K. Van de Gaer, M. Van Tomme, C. Vandermeulen, Y. Van Laethem, K. Van Laethem, L. Vansnick, A. Vantilborgh, P. Verhamme, V. Verlinden, J. Warlin.

Nous espérons qu'ils ne seront pas offensés si toutes leurs suggestions n'ont pas été retenues. Nous vous prions de nous excuser en cas d'omission éventuelle.

Les rédacteurs en chef Prof. Dr. T. Christiaens, Dr. G. De Loof, Prof. Dr. J.M. Maloteaux.



Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Erreurs de posologie avec le méthotrexate: nouvelles mesures de précaution

Le risque d'effets indésirables graves (surtout réactions hématologiques et gastro-intestinales telles que leucopénie, thrombocytopénie, ulcères gastro-intestinaux et saignements) dus à une erreur de posologie du méthotrexate par voie orale (Ledertrexate®), à savoir en cas de prise quotidienne au lieu d'une prise hebdomadaire, est bien connu [voir Folia novembre 2017]. Ce n'est que dans le traitement d'affections néoplasiques que le méthotrexate est pris quotidiennement. Pour le traitement de maladies inflammatoires chroniques (arthrite rhumatoïde, psoriasis, maladies inflammatoires de l'intestin), le méthotrexate est pris une fois par semaine.

Selon une étude publiée en 2014, le méthotrexate est le médicament pour lequel le plus grand pourcentage d'erreurs a été rapporté.<sup>1</sup>

Malgré les mesures prises il y a quelques années, des cas de surdosage graves liés à une erreur d'administration continuent à être rapportés avec les formes orales, mais aussi les formes parentérales de méthotrexate. Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a dès lors réévalué la problématique des "erreurs médicamenteuses" avec le méthotrexate. Sur la base des données disponibles (entre autres rapports de cas, littérature), il apparaît que l'erreur peut survenir à toutes les étapes, de la prescription à l'administration, en passant par la délivrance. Sur base des recommandations du PRAC, **les mesures de précaution** suivantes ont été prises pour **les spécialités à base de méthotrexate à administrer une fois par semaine**.<sup>2,3</sup>

- Sur **l'emballage extérieur**, l'avertissement suivant sera imprimé: "À utiliser une fois par semaine seulement, le ... (inscrire en toutes lettres le jour de la semaine où le produit doit être utilisé". Un avertissement sera aussi imprimé sur le conditionnement primaire (blister, ampoule).
- Dans les **RCP**, les avertissements concernant l'application correcte de la posologie et concernant le risque de surdosage en cas de prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire sont renforcés, et il doit y être mentionné que le méthotrexate ne peut être prescrit que par des médecins ayant de l'expérience dans l'utilisation de méthotrexate.
- Du **matériel éducatif** pour les professionnels de la santé et **une carte patient** (sur laquelle la posologie doit être explicitement mentionnée) seront mis à disposition.

Ces mesures entreront en application au cours de l'année 2020.

Le Centre Belge de Pharmacovigilance invite à notifier les "erreurs médicamenteuses", associées ou non à un effet indésirable (via [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), pas besoin de login). Ces notifications n'ont pas pour objectif d'accuser la personne qui a commis l'erreur mais bien d'évaluer quelle en est la cause et, si possible, de voir comment éviter que cette erreur ne se reproduise chez d'autres professionnels de la santé, et ce dans le but d'améliorer la qualité des soins et la sécurité des patients. Les notifications au Centre Belge de Pharmacovigilance sont traitées de manière confidentielle.

### Sources spécifiques

<sup>1</sup> Saedder EA et al. Identifying high-risk medication: a systematic literature review. Eur J Clin Pharmacol 2014;70:637-45 (doi: 10.1007/s00228-014-1668-z)

<sup>2</sup> Site Web EMA: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/methotrexate-containing-medicinal-products](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/methotrexate-containing-medicinal-products)

<sup>3</sup> Site Web AFMPS :

[https://www.afmps.be/fr/news/prac\\_juillet\\_2019\\_lemma\\_recommande\\_de\\_nouvelles\\_mesures\\_afin\\_deviter\\_des\\_erreurs\\_de\\_dosage\\_a\\_vec](https://www.afmps.be/fr/news/prac_juillet_2019_lemma_recommande_de_nouvelles_mesures_afin_deviter_des_erreurs_de_dosage_a_vec) (communiqué de 18/07/2019)

## **Colophon**

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

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

### **Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)**

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

### **Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.