

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OCTOBRE 2020

INTRO: Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : ce que vous devez savoir en tant que médecin généraliste ou pharmacien

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est instauré en premier lieu par le rhumatologue, mais le suivi du traitement implique souvent le médecin généraliste et le pharmacien. Le présent article résume ce que vous devez savoir, en tant que médecin généraliste ou pharmacien, sur le traitement de la PR.

Usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne □

Les sujets suivants sont abordés dans le présent article : le guide BAPCOC 2019 (intégralement disponible sur le site Web du CBIP); la léfamuline, un antibiotique récemment autorisé; l'azithromycine comme traitement adjuvant en cas d'exacerbation sévère de BPCO ? ; le dosage de la CRP au chevet du patient (*point-of-care-test*, POCT) en cas d'exacerbations aiguës de BPCO ; macrolides et grossesse; macrolides et mortalité cardio-vasculaire.

BON À SAVOIR

L'âge pour la 2e dose du vaccin RRO change en Fédération Wallonie-Bruxelles dès l'année scolaire 2020-2021

Cette année, la délivrance des vaccins contre la grippe se fera en 2 phases, en accordant la priorité aux groupes à risque

Depuis le 10 septembre, extension de l'intervention spéciale de l'INAMI pour les contraceptifs et pour la pilule du lendemain

INFORMATIONS RÉCENTES: septembre 2020: extrait allergénique d'acariens, extrait allergénique de pollen de bouleau blanc, talazoparib, naphazoline collyre, prazosine, moclobémide, programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

Nouveautés en première ligne

- extrait allergénique d'acariens (Acarizax[®]), extrait allergénique de pollen de bouleau blanc (Itulazax[®])

Nouveautés en oncologie

- talazoparib (Talzenna[®]▼)

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- naphazoline collyre (Naphcon[®])
- prazosine (Minipress[®])

Autres modifications

- moclobémide (Moclobemide Sandoz[®])
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

80+

Efficacité des antidépresseurs chez la personne âgée : synthèse méthodique et méta-analyse

Une méta-analyse sur l'efficacité des antidépresseurs chez la personne âgée donne des résultats décevants.

Ce mois-ci dans les Folia

En ce mois d'octobre, nous rappelons divers aspects de l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections respiratoires. Nous renvoyons aux recommandations révisées de la BAPCOC (Commission belge de coordination de la politique antibiotique, 2019). Nous discutons l'intérêt du dosage de la CRP chez des patients atteints d'une exacerbation de BPCO, qui peut permettre de réduire le recours aux antibiotiques. Nous décrivons certains effets indésirables des macrolides au niveau cardio-vasculaire (allongement de l'intervalle QT).

Dans ce numéro, nous présentons de façon assez détaillée le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), en particulier la place des traitements de fond (« disease-modifying antirheumatic drugs » ou DMARD) et le suivi des patients qui engage aussi le médecin généraliste et le pharmacien.

La place des antidépresseurs chez les personnes âgées a fait l'objet d'une synthèse méthodique et d'une méta-analyse récente. Chez les personnes de plus de 65 ans, souffrant de dépression modérée à sévère, les antidépresseurs ne se montrent pas supérieurs au placebo. Les patients âgés sont souvent exclus des études cliniques (phase III) et le résultat de ces études ne peut donc pas être toujours extrapolé aux personnes âgées qui sont aussi souvent plus fragiles et plus exposées aux effets indésirables.

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : ce que vous devez savoir en tant que médecin généraliste ou pharmacien

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est instauré en premier lieu par le rhumatologue, mais le suivi du traitement implique souvent le médecin généraliste ou le pharmacien. Cet article résume ce que vous devez savoir, en tant que médecin généraliste ou pharmacien, sur le traitement de la PR. Les questions suivantes sont abordées:

1. Qu'est-ce que la polyarthrite rhumatoïde (PR)?
2. Comment traiter la PR?
3. Quels sont les effets indésirables du traitement médicamenteux?
4. Quelles sont les contre-indications et les interactions?
5. Que faire pendant la grossesse et l'allaitement ?
6. Comment assurer le suivi des patients atteints de PR?
7. Conclusion

Cet article est basé sur les guides de pratique clinique du *National Institute of Clinical Excellence* (NICE update 2018), le *Farmacotherapeutisch Kompas* (FTK 2018) et la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR update 2019)^{1 2 3}. **L'article se concentre essentiellement sur les inducteurs de rémission (*disease modifying antirheumatic drugs* ou DMARD) qui constituent la pierre angulaire du traitement de la PR. Nous mentionnons les corticostéroïdes, les analgésiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui sont également utilisés dans la PR, sans les approfondir. On n'aborde pas non plus autres formes de polyarthrites.**

Vous souhaitez renforcer vos connaissances sur ce sujet ? Répondez aux questions de notre FoliaQuiz Polyarthrite rhumatoïde. Cet e-learning est gratuit. Une accréditation est prévue pour les médecins, pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers.

1. Qu'est-ce que la polyarthrite rhumatoïde (PR)?

La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde et des maladies apparentées est d'environ 14 pour 1000 patients avec un rapport homme/femme dépendant de l'âge : 1 homme/3 femmes jusqu'à l'âge de 45 ans, ensuite cette différence s'atténue.⁴

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une **maladie inflammatoire systémique qui touche les articulations** et présente les caractéristiques suivantes :

- **Inflammation stérile chronique de la membrane synoviale**, accompagnée de douleur et de gonflement, principalement au niveau des petites articulations et structures périarticulaires des mains et des pieds. Il en résulte un épaissement de la membrane synoviale et une érosion du cartilage articulaire et de l'os sous-jacent.
- **L'atteinte d'autres organes** tels que la peau, le cœur, les poumons et les yeux indique la nature systémique de cette maladie. De la fièvre, un malaise, une perte de poids et de l'anémie peuvent apparaître en cas de forte activité de la maladie ou d'exacerbations.
- L'évolution naturelle de la maladie est différente d'un individu à l'autre, **de légère à progressive avec des exacerbations et des rémissions, allant jusqu'à une déformation sévère des articulations touchées** et un handicap physique.
- La PR est une **maladie auto-immune** dont la cause est mal connue.
- **Un diagnostic rapide et un traitement précoce peuvent limiter la progression vers une forme grave.**^{3,4}

2. Comment traiter la PR?

Objectif du traitement

Il n'existe pas de réel traitement curatif. L'objectif du traitement est de supprimer l'inflammation active aussi rapidement et complètement que possible (« rémission »), et si cela n'est pas possible, de parvenir à un faible niveau d'activité de la maladie afin d'enrayer la progression vers un stade invalidant.^{3 5}

Quels médicaments sont utilisés?

Pour traiter la PR, les médicaments suivants sont utilisés :

- Les inducteurs de rémission pour le traitement de fond, appelés en anglais *disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD)*: c'est le groupe le plus important. Le terme de « *disease-modifying* » (« modificateur de la maladie ») signifie que le médicament vise à la fois à améliorer les symptômes, à améliorer ou normaliser les capacités fonctionnelles et la qualité de vie et, en particulier, à empêcher l'apparition de lésions articulaires structurelles ou à en diminuer la progression.
- Les **corticostéroïdes (CS)** sont souvent utilisés dans un stade précoce de la polyarthrite rhumatoïde, en combinaison avec les DMARD, pour parvenir à un contrôle rapide de l'inflammation.³ Ils ont également un léger effet « modificateur de la maladie », mais leur administration chronique doit être évitée en raison de leurs effets indésirables. Pour plus d'informations sur les effets indésirables, les précautions, les interactions et les contre-indications, voir Répertoire 5.4. Corticostéroïdes.
- **Les analgésiques et les AINS** sont uniquement utilisés pour la prise en charge des symptômes restants, principalement la douleur. Pour plus d'informations sur les effets indésirables, les précautions, les interactions et les contre-indications, voir Répertoire 8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur, 8.2. Analgésiques - Antipyrétiques, 8.3. Opioïdes et 9.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Nous nous intéressons ci-dessous plus particulièrement aux traitements de fond (DMARD).

Les traitements de fond (DMARD) peuvent être répartis en trois catégories :

les conventional synthetic DMARD (csDMARD) ou traitements de fond conventionnels	les biological DMARD (bDMARD) ou traitements de fond biologiques	les targeted synthetic DMARD (tsDMARD) ou traitements de fond de synthèse ciblés
Méthotrexate (à faibles doses) Léflunomide Sulfasalazine Hydroxychloroquine	Inhibiteurs du TNF Abatacept Rituximab Antagonistes des interleukines (anakinra, sarilumab et tocilizumab)	Tofacitinib Baricitinib Upadacitinib

Mécanisme d'action des DMARD

1. Les DMARD conventionnels

Le mécanisme d'action exact des csDMARD n'est pas entièrement connu. Le **méthotrexate (MTX)** est un antagoniste des enzymes folate-dépendantes impliquées dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Il est traditionnellement utilisé en association avec l'acide folique pour prévenir ses effets indésirables. L'effet anti-inflammatoire résulte d'une diminution de la sécrétion de TNF (*tumour necrosis factor*) et d'interleukines.⁶ Le **léflunomide** bloque l'effet stimulant des cytokines sur la prolifération des cellules T.² Le mécanisme d'action de la **sulfasalazine** et de l'**hydroxychloroquine** dans la PR n'est pas connu.

2. Les DMARD biologiques

Les bDMARD agissent sur des facteurs immunitaires spécifiques qui jouent un rôle dans le processus pathologique de la PR. Ils sont administrés par perfusion ou par injection. Les inhibiteurs du TNF comprennent l'adalimumab, le certolizumab, l'éta nercept, le golimumab et l'infliximab. Ils inhibent le TNF, un composant de la cascade inflammatoire. L'**abatacept** empêche l'activation des lymphocytes T et réduit ainsi la production de certaines cytokines. Le **rituximab** est un anticorps monoclonal spécifique dirigé contre les lymphocytes B, tandis que l'anakinra (anti-

IL1), le sarilumab et le tocilizumab (tous deux anti-IL6) sont des **antagonistes des interleukines** : ils se lient à des récepteurs spécifiques des interleukines et inhibent ainsi l'activité biologique des interleukines et du processus inflammatoire.

3. *Les « targeted synthetic » DMARD*

Ces médicaments plus récents sont des inhibiteurs des protéines kinases de la famille des Janus kinases (JAK) : les **anti-JAK** (voir Répertoire 12.3.2.5. Inhibiteurs de protéines kinases (non oncologiques). Les anti-JAK inhibent les enzymes intracellulaires impliquées dans la réaction inflammatoire auto-immune. Ils sont pris oralement, contrairement aux bDMARD. Leurs effets et leur profil d'innocuité à long terme ne sont pas encore bien connus.

Traitement de la PR : que disent les guides de pratique clinique les plus récents (Eular 2019)³?

Le traitement et le suivi des patients atteints de PR concerne en premier lieu le rhumatologue ou le médecin interniste. Le généraliste ou le pharmacien seront toutefois souvent sollicités par ces patients pour des symptômes douloureux ou inflammatoires, les renouvellements de prescription, le suivi, les effets indésirables, etc. Il est donc important qu'ils connaissent également les principales caractéristiques et surtout les risques liés à ces médicaments.

Souvent, plusieurs **médicaments doivent être pris à vie**, simultanément ou consécutivement. Cela entraîne un coût individuel, médical et sociétal élevé, qu'il convient de prendre en compte.

Les directives de traitement sont les suivantes :

Initier le traitement

1. Dès que le diagnostic de PR est posé, il faut **commencer aussi rapidement que possible un traitement de fond (DMARD)**, éventuellement en association avec des corticostéroïdes (voir étape 3), car la maladie ne s'améliore pas spontanément. L'objectif est une **rémission durable ou un faible niveau d'activité de la maladie**. En cas de maladie active, une **surveillance fréquente** est nécessaire, tous les 1 à 3 mois. S'il n'y a pas d'amélioration suffisante dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint au bout de six mois, le traitement doit être ajusté. La plupart des patients répondent à l'un des DMARD disponibles, mais il n'est pas possible de prédire à l'avance à quel DMARD ils réagiront.
2. **Le méthotrexate (MTX) (par voie orale, 1x/semaine) en monothérapie constitue la première étape d'un traitement de fond conventionnel, sauf en présence de contre-indications, telles qu'une insuffisance rénale sévère.** La dose initiale recommandée est de 7,5 mg. Le MTX est augmenté progressivement sur une période de 4 à 6 semaines, jusqu'à obtenir la *dose thérapeutique de 20 à 25 mg par semaine*. **Il arrive que l'effet ne se constate qu'après 8 à 12 semaines.** Il faut toujours **compléter le traitement avec un supplément d'acide folique** : 5 à 10 mg une fois par semaine (le lendemain de la prise de méthotrexate) ou 1 mg par jour. Des effets indésirables graves peuvent se produire au niveau du foie et de l'hématopoïèse, mais nettement moins fréquemment qu'avec les doses plus élevées de MTX utilisées en oncologie. Le MTX constitue également la base d'une thérapie combinée, soit avec des corticostéroïdes, soit avec d'autres csDMARD, bDMARD ou tsDMARD.
3. S'il n'y a pas de contre-indications (par exemple, un diabète mal contrôlé), des **corticostéroïdes (CS)** doivent être associés sur une courte période, au moment d'initier le traitement ou lors d'une rotation pour un autre traitement de fond conventionnel. Ils servent **de thérapie de transition (« bridging therapy ») en attendant que le traitement de fond conventionnel soit pleinement efficace**⁵. Les corticostéroïdes ont un effet rapide sur les douleurs et les gonflements articulaires. Selon NICE, il existe cependant peu de RCT qui fournissent des preuves convaincantes de leur efficacité en tant que thérapie de transition¹. L'EULAR renforce cependant cette recommandation par rapport à l'édition précédente, en s'appuyant notamment sur l'étude belge CareRA^{6b}. La

corticothérapie doit toutefois être diminuée et arrêtée dès que possible, de préférence dans les trois mois suivant son instauration. Si cela n'est pas possible, cela indique un échec du traitement instauré et il convient alors de passer à un autre traitement de fond (voir plus loin).

4. **Le fait d'instaurer d'emblée deux traitements de fond conventionnels n'a aucune valeur ajoutée** par rapport au MTX seul, encore moins lorsque le MTX est initié en association avec une corticothérapie de transition^{6b}.
5. Il n'y a **aucun avantage à commencer le traitement avec un bDMARD ou un tsDMARD, au lieu d'un csDMARD. Rien ne prouve que le fait de combiner immédiatement, dès le début, le MTX avec un bDMARD ou un tsDMARD, ait une valeur ajoutée** par rapport au fait de commencer avec le MTX seul (avec une corticothérapie de transition) chez les patients non encore traités par MTX. En commençant le traitement avec du MTX et en y ajoutant plus tard des inhibiteurs du TNF, on obtient à terme des résultats similaires à ceux obtenus en combinant les deux dès le début. De nombreux patients atteints de PR à un stade précoce obtiennent aussi une rémission avec le MTX, sans association de bDMARD. Toutefois, ce processus est plus lent qu'avec la combinaison, ce qui n'est pas toujours la préférence du patient. Jusqu'à présent, on ne dispose pas de comparaisons directes entre le MTX + corticostéroïdes et les tsDMARD en monothérapie. Le MTX complété par une corticothérapie transitoire reste donc à privilégier, également sur la base du rapport coût-efficacité^{6c}.
6. Si l'utilisation du méthotrexate est contre-indiquée ou en cas d'intolérance, **le léflunomide ou la sulfasalazine sont les meilleures alternatives**. Il n'existe aucune preuve de la valeur ajoutée d'un passage immédiat à un bDMARD ou à un tsDMARD en monothérapie en cas d'intolérance au MTX. L'**hydroxychloroquine** ayant un faible effet sur les symptômes cliniques de la PR, mais pas sur les changements structurels, elle est seulement utilisée dans le traitement des patients atteints d'une *forme légère de PR*. Sa supériorité en termes d'efficacité clinique n'étant toutefois pas prouvée, le léflunomide ou la sulfasalazine sont à privilégier.

Adapter le traitement en cas de résultat insuffisant

7. **Si l'objectif du traitement n'est pas atteint après 6 mois avec le csDMARD initial, une combinaison de traitements de fond conventionnels ou bien une rotation pour un autre traitement de fond conventionnel doit être envisagée**, à condition qu'aucun facteur de mauvais pronostic ne soit présent.
8. Si l'objectif du traitement n'est pas atteint avec le csDMARD initial et en présence de facteurs de mauvais pronostic, **un bDMARD ou un tsDMARD doit être ajouté** au csDMARD. Selon l'EULAR, il n'y a pas de préférence pour l'un de ces deux groupes.

L'efficacité et l'innocuité à long terme des tsDMARD ne sont pas encore bien connues. Outre un risque accru d'infections à Herpes zoster, des thromboembolies veineuses (y compris embolie pulmonaire) sont également décrites avec le baricitinib, tofacitinib et l'upadacitinib, en particulier chez les patients âgés et les patients présentant un risque accru de thrombose.

9. **Les bDMARD et les tsDMARD doivent être combinés avec un csDMARD.** Bien que jusqu'à 40% des patients atteints de PR reçoivent un bDMARD en monothérapie, l'EULAR estime qu'une association avec un csDMARD s'avère plus avantageuse en termes d'efficacité. Dans ce cas, des doses moins élevées de MTX (10 mg/semaine) peuvent suffire. Si un csDMARD ne peut pas être utilisé en co-médication, il existe selon l'EULAR des arguments scientifiquement fondés selon lesquels les antagonistes des interleukines (tels que le tocilizumab et le sarilumab) en monothérapie et les tsDMARD (les anti-JAK) peuvent avoir un avantage par rapport aux autres bDMARD.
10. En cas d'échec d'un bDMARD ou d'un tsDMARD, il faut **envisager de poursuivre le traitement avec un autre bDMARD ou tsDMARD.**

Arrêter progressivement le traitement

11. Si le patient est en rémission durable après l'arrêt progressif de la corticothérapie, le rhumatologue peut **envisager d'arrêter progressivement les bDMARD ou les tsDMARD**, surtout si le traitement est combiné avec un csDMARD.
12. Si le patient reste en rémission, on peut également **envisager d'arrêter progressivement le csDMARD**.

Pour une représentation schématique des différentes étapes du traitement, voir :

<https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2020/04/24/annrheumdis-2019-216655.full.pdf> (figure 1).

3. Quels sont les effets indésirables du traitement médicamenteux?

Le tableau ci-dessous indique les principaux effets indésirables des DMARD, tels que discutés dans l'article de *Red Whale GP-update* et dans le Répertoire. Des informations plus détaillées peuvent être trouvées dans le Répertoire (9.2. Arthrite chronique et 12.3.2. Médicaments des maladies immunitaires chroniques) et dans les RCP des médicaments concernés.

csDMARD	
Effets indésirables généraux	
<ul style="list-style-type: none"> • Troubles hématologiques (anémie, thrombopénie, leucopénie, agranulocytose) avec <i>risque d'infection</i> • Troubles gastro-intestinaux, ulcérations buccales • Toxicité hépatique aiguë • Pneumopathie interstitielle • Réactions allergiques (parfois graves) 	
Autres effets indésirables	
Méthotrexate	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte hépatique chronique, cirrhose
Léflunomide	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropathie périphérique • Perte de cheveux, eczéma, rash • Hypertension
Sulfasalazine	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution (réversible) de la mobilité et de la concentration en spermatozoïdes chez l'homme • Éruptions cutanées, pouvant aller jusqu'à des réactions cutanées très sévères
Hydroxychloroquine	<ul style="list-style-type: none"> • Rétinopathie progressive, atteinte réversible de la cornée • Éruptions cutanées, aggravation du psoriasis • Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes • Convulsions et neuropathie périphérique • Cardiomyopathie
bDMARD	
Effets indésirables généraux	
<ul style="list-style-type: none"> • Réactions au site d'injection en cas d'administration sous-cutanée • Syndrome grippal ou troubles gastro-intestinaux après l'administration • Risque accru d'infections, réactivation de la tuberculose • Suspicion d'un effet cancérogène • Réactions allergiques (parfois graves) • Troubles hématologiques, hépatiques et lipidiques 	
Autres effets indésirables	
Anakinra	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles de la fonction hépatique
Sarilumab, tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles de la fonction hépatique et troubles lipidiques • Diverticulite avec perforation
Infliximab (inhibiteur du TNF)	<ul style="list-style-type: none"> • Réactions à la perfusion, allant jusqu'à l'anaphylaxie • Réactions d'hypersensibilité tardives
tsDMARD	
Effets indésirables généraux	

<ul style="list-style-type: none"> • Risque accru d'infections • Troubles lipidiques et hématologiques (neutropénie, thrombocytose) • Troubles gastro-intestinaux, troubles hépatiques 	
Autres effets indésirables	
Baricitinib	<ul style="list-style-type: none"> • Thromboembolie veineuse
Tofacitinib	<ul style="list-style-type: none"> • Céphalées • Hypertension • Embolie pulmonaire à fortes doses
Upadacitinib	<ul style="list-style-type: none"> • Toux

4. Quelles sont les contre-indications et les interactions?

Le tableau ci-dessous reprend les principales contre-indications mentionnées dans le Répertoire en les regroupant par type de DMARD. Elles sont surtout importantes pour le rhumatologue, mais aussi pour le médecin généraliste et le pharmacien, surtout s'il y a des comorbidités et que des précautions doivent être prises.

Médicament		CI = contre-indications, INT = interactions, PRÉC = précautions particulières
csDMARD		
Méthotrexate	CI	<ul style="list-style-type: none"> • Épanchement pleural ou ascite • Abus d'alcool • Ulcères buccaux, gastriques et intestinaux, stomatite • Insuffisance rénale, insuffisance hépatique
	INT	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la toxicité hématologique en cas d'association au triméthoprime, au co-trimoxazole et (surtout en cas de réduction de la fonction rénale) aux AINS
	PRÉC	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer seulement 1 seule dose de méthotrexate par semaine dans la PR • Pour réduire la toxicité du méthotrexate, de l'acide folique est administré à raison de 1 mg/jour ou de 5 à 10 mg/semaine (le lendemain de la prise de MTX).
Léflunomide	CI	<ul style="list-style-type: none"> • Immunodéficience sévère, infection sévère • Insuffisance rénale, insuffisance hépatique
	INT	<ul style="list-style-type: none"> • Est un substrat du CYP1A2 et du CYP2C19 (voir RépertoireTableau Ic. dans Intro.6.3)
Sulfasalazine	CI	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie aux sulfamidés ou à l'acide acétylsalicylique • Enfants de moins de 2 ans
Hydroxychloroquine	CI	<ul style="list-style-type: none"> • Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse) • Rétinopathie • Insuffisance hépatique grave
	INT	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QT • Risque d'hypoglycémie en cas d'association à l'insuline et d'autres agents hypoglycémisants
	PRÉC	<ul style="list-style-type: none"> • La prudence s'impose en cas de déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase
bDMARD*		
Inhibiteurs du TNF	CI	<ul style="list-style-type: none"> • Infection bactérienne ou virale active, entre autres tuberculose active • Insuffisance cardiaque modérée à sévère • Vaccination par un vaccin vivant

	PRÉC	<ul style="list-style-type: none"> La prudence s'impose chez les patients qui ont des antécédents d'affection maligne. On préconise 5 ans de rémission avant d'initier un inhibiteur du TNF.
Abatacept, rituximab, anakinra, sarilumab, tocilizumab	CI	<ul style="list-style-type: none"> Infection active
	INT	<ul style="list-style-type: none"> Utilisation concomitante d'un inhibiteur du TNF (risque accru d'infections graves) Administration concomitante de vaccins vivants
tsDMARD*		
Baricitinib, tofacitinib, upadacitinib	CI	<ul style="list-style-type: none"> Infection active, entre autres tuberculose ; tuberculose latente Tofacitinib et upadacitinib : insuffisance hépatique sévère
	INT	<ul style="list-style-type: none"> Le tofacitinib et upadacitinib sont des substrats du CYP3A4
	PRÉC	<ul style="list-style-type: none"> L'administration de vaccins vivants est déconseillée pendant le traitement
* Voir aussi Conseil Supérieur de la Santé. Avis 9158 patients ID et vaccination : Vaccination d'enfants et/ou d'adultes immunodéficients ou malades chroniques (septembre 2019) ; disponible en anglais uniquement (situation au 01/04/20).		

5. Que faire pendant la grossesse et l'allaitement ?

En raison des risques, l'utilisation des DMARD pendant la grossesse et l'allaitement doit faire l'objet d'une évaluation spécifique du rapport bénéfice/risque par le rhumatologue et le gynécologue/obstétricien. Le médecin généraliste, la sage-femme et le pharmacien étant souvent questionnés à ce sujet par les patients, nous donnons un aperçu des recommandations générales les plus récentes dans la rubrique « **Plus d'infos** »^{7 9 10 10a 10b}. En cas de doute ou de préoccupation, il est nécessaire de consulter le spécialiste responsable. Dans leur évaluation, ils tiendront toujours compte des risques et des bénéfices pour la patiente et l'enfant. Pour la plupart des médicaments récents, l'innocuité en période de grossesse et d'allaitement est très peu documentée. Une bonne contraception peut être indiquée jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement, vu la longue demi-vie de certains médicaments.

6. Comment assurer le suivi des patients atteints de PR ?

Le généraliste et le pharmacien jouent un rôle important dans le suivi des patients atteints de PR. La coopération et la concertation avec le rhumatologue sont essentielles. La surveillance biologique est différente pour chaque individu et dépend de la fonction hépatique et rénale et du type de médicament, mais aussi d'éventuelles comorbidités. Les recommandations ci-dessous peuvent donc varier d'un patient à l'autre. Le tableau indique, d'une part, ce qui doit être pris en compte lors du suivi clinique et, d'autre part, les analyses de sang (ou autres) qui doivent être réalisées, ainsi que la périodicité de ces analyses.^{5 11}

csDMARD		
Suivi clinique		
<ul style="list-style-type: none"> Surveillez les signes d'une infection (syndrome grippal, mal de gorge, fièvre, toux, etc.). La plupart des effets indésirables se produisent au cours des 3 premiers mois de traitement Il n'est pas nécessaire d'arrêter un csDMARD pour une intervention chirurgicale, mais en cas d'infection grave, il convient de l'arrêter en concertation avec le spécialiste. 		
Suivi biologique		
Médicament	Analyse de sang*	Périodicité
MTX/LEF/SSZ	1, 2, 3	<ul style="list-style-type: none"> Avant d'initier le traitement Dès le début du traitement : toutes les 2 semaines jusqu'à la dose stable, après avoir atteint la dose stable : toutes les 2 semaines pendant 6 semaines supplémentaires Ensuite, chaque mois pendant 3 mois Puis tous les 3 mois tant que dure le traitement ou sur la base de résultats cliniques

MET+LEF	1, 2, 3	<ul style="list-style-type: none"> Dès le début du traitement : toutes les 2 semaines jusqu'à la dose stable, après avoir atteint la dose stable : pendant 6 semaines supplémentaires Ensuite, chaque mois tant que dure le traitement
HCQ	1, 2, 3, 4	<ul style="list-style-type: none"> Au moins une fois par an ou plus fréquemment, en fonction des résultats cliniques Réaliser un suivi ophtalmologique avant d'initier le traitement, puis 5 ans après le début du traitement et ensuite annuellement Contrôle régulier de la liste de médicaments dans le contexte d'éventuels autres médicaments prolongeant l'intervalle QT
bDMARD		
Suivi clinique		
<ul style="list-style-type: none"> Surveillez les signes d'une infection (syndrome grippal, mal de gorge, fièvre, toux, etc.) En cas d'intervention chirurgicale, les bDMARD doivent être arrêtés, en consultation avec le spécialiste Les patients ne doivent pas recevoir de vaccins vivants Réactivation possible de la tuberculose ou de l'hépatite B et C, nécessitant un dépistage régulier 		
Suivi biologique		
Médicament	Analyse de sang*	Périodicité
TNF	1, 2, 3	<ul style="list-style-type: none"> En association au MTX: même schéma de suivi que pour le MTX
TCZ	1, 2, 3	<ul style="list-style-type: none"> Dès le début du traitement: mensuellement pendant 2 mois, ensuite tous les 3 mois
	4	<ul style="list-style-type: none"> Dès le début du traitement: mensuellement pendant 2 mois, ensuite tous les 6 mois
RTX	1	<ul style="list-style-type: none"> Tous les 2 mois
	2, 3, 4	<ul style="list-style-type: none"> Au moins une fois par an ou plus fréquemment, en fonction des résultats cliniques
ABA, SAR	1, 2, 3, 4	<ul style="list-style-type: none"> Au moins une fois par an ou plus fréquemment, en fonction des résultats cliniques
tsDMARD		
Suivi clinique		
<ul style="list-style-type: none"> Surveillez les signes d'une infection (syndrome grippal, mal de gorge, fièvre, toux, etc.) Réactivation possible de la tuberculose ou de l'hépatite B et C, nécessitant un dépistage régulier Les patients ne doivent pas recevoir de vaccins vivants 		
Suivi biologique		
Médicament	Analyse de sang*	Périodicité
TOF, BAR, UPA	1, 4	<ul style="list-style-type: none"> Dès le début du traitement: mensuellement pendant 2 mois, ensuite tous les 3 mois
	2, 3	<ul style="list-style-type: none"> Au moins une fois par an ou plus fréquemment, en fonction des résultats cliniques
<p>* Analyse de sang: 1 = hématies, leucocytes, formule sanguine, thrombocytes, hémoglobine, hématocrite 2 = créatinine, eGFR 3 = AST (GOT), ALT (GPT) 4 = lipides MTX = méthotrexate, LEF = léflunomide, SSZ = sulfasalazine, HCQ = hydroxychloroquine, TCZ = tocilizumab, RTX = rituximab, ABA = abatacept, SAR = sarilumab, TOF = tofacitinib, BAR = baricitinib, UPA = upadacitinib</p>		

Pour la procédure à suivre en cas de taux anormaux, voir la rubrique « Plus d'infos ».

7. Conclusion

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique potentiellement invalidante, mais grâce aux traitements de fond (DMARD), son évolution à long terme est devenue plus favorable. Le profil d'innocuité de ces traitements et leur suivi relèvent surtout de la responsabilité du rhumatologue, mais

le médecin généraliste et le pharmacien partagent cette responsabilité. La concertation entre les prestataires de soins et le patient, d'une part, et un bon suivi, d'autre part, sont essentiels pour contrôler la maladie et détecter à temps les effets indésirables potentiellement graves liés au traitement.

Sources générales

- 1 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline: Rheumatoid arthritis in adults: management. Published 11 July 2018. Source: www.nice.org.uk/guidance/ng100. Consultée le 31 août 2020.
- 2 Farmacotherapeutisch Kompas. Reumatoïde artritis. Source: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/reumatoïde_artritis. Consultée le 31 août 2020.
- 3 Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;0:1-15. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
- 4 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-standaard Artritis. Source: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-artritis>. Consultée le 31 août 2020.
- 4a Roelsgaard IK et al. Smoking cessation intervention for reducing disease activity in chronic autoimmune inflammatory joint diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, 9, CD012958. DOI: 10.1002/14651858.CD012958.pub2.
- 5 Red whale GP-Update. Disease-modifying drugs in inflammatory arthropathies. En ligne décembre 2018 (enregistrement requis).
- 6 Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis. 2009.
- 6a Eular website. Mission. Source: https://www.eular.org/eular_mission.cfm . Consultée le 31 août 2020.
- 6b Verschueren P et al. Effectiveness of methotrexate with step- down glucocorticoid remission induction (cobra slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat- to- target approach: 1- year results of CareRA, a randomised pragmatic open- label superiority trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:511–20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209212
- 6c Pazmino S, Boonen A, Stouten V et al. Two-year cost-effectiveness of different COBRA-like intensive remission induction schemes in early rheumatoid arthritis: a piggyback study on the pragmatic randomised controlled CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 May;79(5):556-565. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216874
- 7 Bijwerkingen centrum Lareb. Source: <https://www.lareb.nl/tis-knowledge>. Consultée le 31 août 2020.
- 8 Jethwa H. et al. Biologic agents in inflammatory arthritis. *British Journal of General Practice* 2018; 68:204-205. DOI: 10.3399/bjgp18X695705
- 9 Briggs. Consultée le 31 août 2020.
- 10 Centre de référence sur les Agents tératogènes (Le CRAT). Source www.lecrat.fr. Consultée le 31 août 2020.
- 10a Flint J et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1693-7. DOI:10.1093/rheumatology/kev404
- 10b Conseil Supérieur de la Santé. Avis 9158 patients ID et vaccination Vaccination d'enfants et/ou d'adultes immunodéficients ou malades chroniques (septembre 2019). Sur <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9158-patients-id-et-vaccination>; disponible en anglais uniquement (situation au 28/09/20)
- 11 Rigby W. et al. Review of routine laboratory monitoring for patients with rheumatoid arthritis receiving biologic or nonbiologic DMARDs. *Hindawi International Journal of Rheumatology*. Volume 2017. DOI: 201710.1155/2017/9614241

Usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne □

Le mois d'octobre est le moment idéal pour rappeler l'importance de l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires. Les messages généraux des précédents articles de Folia à ce sujet (toujours dans les numéros d'octobre) restent d'application. Nous renvoyons aux Folia d'octobre 2019 pour une discussion sur le problème de la résistance. Dans cet article, les points suivants sont brièvement abordés.

- Le **guide BAPCOC édition 2019** est disponible sur le site Web du CBIP. Dans le Répertoire Commenté des Médicaments, les textes introductifs et les posologies d'antibiotiques sont conformes au guide BAPCOC. Pour plus de détails, voir [ici](#).
- La **léfamuline** est un antibiotique récemment autorisé, mais pas encore commercialisé en Belgique (situation au 01/10/2020), indiqué dans les pneumonies bactériennes communautaires. Pour plus de détails, voir [ici](#).
- L'utilisation d'**azithromycine (pendant 3 mois) comme traitement adjuvant en cas d'exacerbation sévère de BPCO** n'est pas encore suffisamment étayée. Pour plus de détails, voir [ici](#).
- Un **dosage de la CRP au chevet du patient (point-of-care-test, POCT)** pour appuyer la décision de prescrire ou non des antibiotiques en cas d'**exacerbations de BPCO** pourrait contribuer à réduire le recours aux antibiotiques sans avoir d'effet néfaste sur les résultats cliniques. Pour plus de détails, voir [ici](#).
- Des données récentes suggèrent une légère augmentation du risque d'**anomalies congénitales (surtout cardio-vasculaires) lors de l'utilisation de macrolides pendant la grossesse** (pour plus de détails, voir [ici](#)).
- Une autre étude récente suggère un **risque accru de mortalité cardio-vasculaire avec l'azithromycine** (pour plus de détails, voir [ici](#)). Dans les infections des voies respiratoires, la BAPCOC n'accorde qu'une place très limitée aux macrolides : seule l'azithromycine a une place dans les pneumonies atypiques, dans certaines infections des voies respiratoires chez les patients présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée, et dans la coqueluche (voir Répertoire 11.1.2.2. et BAPCOC).

Guide BAPCOC édition 2019

En 2019, la **BAPCOC** (Commission belge de coordination de la politique antibiotique) a publié ses **recommandations révisées sur les traitements anti-infectieux en ambulatoire**, aussi connues sous le nom de « guide des antibiotiques ». Ces recommandations sont disponibles dans leur intégralité sous le chapitre « Infections » dans la version en ligne du Répertoire, dans le sous-chapitre 11.5. BAPCOC - Guide belge des traitements anti-infectieux en ambulatoire. Pour la section sur le traitement antimicrobien des **infections des voies respiratoires**, voir BAPCOC 11.5.2. Infections respiratoires.

Dans le **chapitre « Infections » du Répertoire Commenté des Médicaments**, lorsque cela est pertinent, il est fait référence au guide BAPCOC dans la rubrique *Positionnement* des différentes classes d'antibiotiques, sous le point *Indications principales en pratique ambulatoire*. Les posologies des antibactériens figurant dans le Répertoire correspondent toujours à celles recommandées par la BAPCOC.

Léfamuline, un antibiotique autorisé récemment

En juillet 2020, la léfamuline, un nouvel antibiotique (non commercialisé en Belgique, situation au 01/10/20), a été autorisée au niveau européen pour le traitement (par voie i.v. ou orale) de la pneumonie bactérienne communautaire¹. La léfamuline appartient à la classe des pleuromutilines. Il s'agit du premier antibiotique à usage systémique de cette classe. Jusqu'à présent, la léfamuline a seulement été comparée à la moxifloxacine, à laquelle elle s'avérait « non inférieure ».

Commentaire du CBIP. De nouveaux antibiotiques sont mis sur le marché dans l'espoir qu'ils seront capables de combattre les micro-organismes résistants dans les années à venir. Il n'existe toutefois

actuellement aucun argument pour dire que la léfamuline apporte un bénéfice en termes de morbidité et de mortalité chez les patients atteints d'infections à germes multirésistants. La moxifloxacine n'a qu'une place très limitée dans les pneumonies communautaires [voir BAPCOC, Infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez l'adulte], et on peut se demander pourquoi la léfamuline a seulement été comparée à ce médicament. La léfamuline est susceptible de prolonger l'intervalle QT, et elle est métabolisée par le CYP3A4, des interactions étant possibles. La place de la léfamuline dans la pratique clinique n'est pas claire à l'heure actuelle².

L'azithromycine comme traitement adjuvant en cas d'exacerbations sévères de BPCO?

Dans la prise en charge de la BPCO, l'utilisation prolongée d'azithromycine (c.-à-d. pendant 1 an) en prévention des exacerbations a une place très limitée. Dans les Folia de juin 2018 sur la prise en charge de la BPCO, nous concluons qu'un « *traitement continu avec l'azithromycine ou d'autres macrolides a une place très limitée, et le risque d'émergence de bactéries résistantes reste très préoccupant.* » La place des macrolides dans la prise en charge des exacerbations de BPCO a été évaluée dans l'étude belge **BACE**³. Cette étude randomisée, contrôlée par placebo, a examiné si un traitement de 3 mois avec de l'azithromycine à faible dose permettait de prévenir l'échec thérapeutique d'une exacerbation sévère de BPCO lorsqu'il était initié à l'admission à l'hôpital en complément des soins standard (corticostéroïdes + antibiotiques). Le critère d'évaluation primaire composite (intensification du traitement avec des antibiotiques et/ou des corticostéroïdes ; intensification des soins hospitaliers ; mortalité) survenait moins fréquemment dans le groupe azithromycine que dans le groupe placebo, mais la différence n'était pas statistiquement significative, probablement en raison d'un manque de puissance statistique.

Commentaire du CBIP. Cette étude ne modifie rien à la prise en charge actuelle des exacerbations de BPCO. L'approche proposée dans cette étude ne doit pas en faire partie. Pour les recommandations de la BAPCOC sur les exacerbations de BPCO, voir BAPCOC 11.5.2.9. Cette étude a fait l'objet d'une discussion dans le magazine de notre organisation sœur **Minerva**, qui concluait ainsi : « *... Probablement par manque de puissance, une différence statistiquement significative n'a pas pu être démontrée. Elle ne remet donc pas en cause les recommandations actuelles en Belgique. De nouvelles études plus puissantes sont cependant espérées.* »

Dosage de la CRP sur le lieu d'intervention en cas d'exacerbation aiguë de BPCO

Un dosage de la CRP au chevet du patient (point-of-care-test, POCT) pour appuyer la décision de prescrire ou non un antibiotique face à un patient présentant une exacerbation aiguë de BPCO permet-il de réduire le recours aux antibiotiques, sans effet néfaste sur les résultats cliniques ? Cette question a fait l'objet d'une étude ouverte randomisée⁴ menée dans des pratiques de médecine générale britanniques auprès de 653 patients présentant une exacerbation aiguë de BPCO (au moins un des symptômes suivants : dyspnée, augmentation du volume des expectorations, augmentation de l'aspect purulent des expectorations).

Dans le groupe ayant subi un dosage de la CRP, il a été communiqué aux médecins généralistes que les antibiotiques ne sont probablement pas utiles en cas de CRP < 20 mg/L, probablement utiles en cas de CRP > 40 mg/L, et qu'ils pourraient être utiles en cas de CRP comprise entre 20 mg/L et 40 mg/L en présence d'expectorations purulentes. Quatre semaines après la randomisation, le recours aux antibiotiques était plus faible dans le groupe ayant bénéficié d'un dosage de la CRP (soins standard + dosage CRP) que dans le groupe témoin (soins standard) : 57% contre 77% (statistiquement significatif). Le résultat clinique était semblable dans les deux groupes (lors de la période de suivi de 6 mois).

Commentaire du CBIP. Cette étude suggère qu'un dosage de la CRP au chevet du patient (point-of-care-test, POCT) comme aide à la décision de prescrire ou non des antibiotiques aux patients souffrant d'une exacerbation de BPCO peut aider à réduire le recours aux antibiotiques, sans avoir d'effet néfaste sur les résultats cliniques. Comme le souligne l'auteur de l'éditorial⁵ correspondant, cette étude ne nous apprend pas quels patients atteints d'une exacerbation aiguë de BPCO bénéficient réellement d'un antibiotique ou quels sont les antibiotiques les plus appropriés. La BAPCOC est d'avis que les

antibiotiques ne sont généralement pas indiqués dans l'exacerbation aiguë de BPCO, sauf dans certaines situations (dont CRP > 40 mg/l, ou CRP entre 20 - 40 mg/l en présence d'expectorations purulentes) : voir BAPCOC 11.5.2.9.

Macrolides pendant la grossesse

Une étude de cohorte rétrospective britannique sur le risque d'anomalies congénitales avec les macrolides⁶ révèle un risque légèrement accru (2,77 % contre 1,77 %, risque relatif de 1,55 ; IC à 95% : 1,19-2,03) chez les enfants dont la mère s'était vu prescrire un macrolide (1.935 érythromycine, 163 clarithromycine et 72 azithromycine) au cours du premier trimestre, par rapport aux enfants dont la mère s'était vu prescrire une pénicilline. Il s'agissait principalement d'anomalies cardiaques (1,06 % contre 0,66 %). En outre, un risque accru d'anomalies génitales (surtout l'hypospadias) a également été constaté après la prescription de macrolides à un moment donné de la grossesse (0,47 % contre 0,31 %). Les chercheurs appellent à une utilisation prudente des macrolides pendant la grossesse.

Commentaire du CBIP. La plupart des autres études portant sur les macrolides pendant la grossesse ne montrent aucun signal d'anomalies congénitales. Dans le Répertoire, pour les (néo)macrolides, il n'y a pas de rubrique « Grossesse et allaitement », ce qui signifie qu'aucune donnée inquiétante n'a été trouvée dans nos sources (Lareb, CRAT, Drugs in Pregnancy and Lactation (Briggs et al.)). Nous examinons s'il convient de modifier ce point, bien que nous puissions déjà conclure que l'augmentation éventuelle du risque d'anomalies congénitales avec les macrolides sera de toute façon limitée.

Incertitudes concernant le risque cardio-vasculaire des macrolides

Le risque d'une mortalité cardio-vasculaire accrue due aux macrolides a déjà été étudié dans le passé, certaines études suggérant un lien et d'autres pas [voir Folia d'octobre 2013 et octobre 2014]. Une récente étude de cohorte rétrospective américaine vient s'ajouter aux études suggérant un lien entre les macrolides et un risque de mortalité cardio-vasculaire accru⁷. L'étude a comparé des patients à qui l'on avait prescrit de l'azithromycine en ambulatoire avec des patients qui s'étaient vu prescrire de l'amoxicilline en ambulatoire. La mortalité cardio-vasculaire (notamment suite à une crise cardiaque ou à des arythmies, critère d'évaluation primaire) dans les 5 jours suivant la date de référence (c.-à-d. la date de la prescription) était plus élevée dans le groupe azithromycine que dans le groupe amoxicilline : risque relatif de 1,82 (IC à 95% : 1,23-2,67). L'incidence n'était pas accrue entre le 6^e et le 10^e jour après la date de référence. Les chercheurs considèrent le risque connu d'allongement de l'intervalle QT comme un mécanisme possible. L'incidence de « mort subite cardiaque » n'était pas accrue. Dans l'étude, on a également observé une mortalité non cardio-vasculaire plus élevée dans le groupe azithromycine (risque relatif de 2,17 (IC à 95% : 1,44-3,25), critère d'évaluation secondaire), que les chercheurs ne peuvent expliquer.

Commentaire du CBIP. Comme c'était le cas des études précédentes, il s'agit ici d'une étude observationnelle, susceptible de présenter des biais et des facteurs de confusion, et ne permettant pas de se prononcer sur une relation de causalité. Nous savons toutefois que l'azithromycine (et les autres macrolides) peuvent allonger l'intervalle QT et provoquer des torsades de pointes. Par conséquent, dans l'attente de nouvelles données, la prudence reste de mise avec les macrolides, en particulier chez les patients souffrant de maladies cardio-vasculaires ou présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, et en cas d'association avec d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT [voir Intro.6.2.2.]. Il convient de respecter les indications bien définies des macrolides. Dans les infections des voies respiratoires, la BAPCOC n'accorde qu'une place très limitée aux macrolides : seule l'azithromycine a une place dans les pneumonies atypiques, dans certaines infections des voies respiratoires chez les patients présentant une allergie à la pénicilline IgE médiée, et dans la coqueluche (voir Répertoire 11.1.2.2. et BAPCOC).

Sources spécifiques

1 EMA. Xenleta (lefamulin). Via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xenleta>

2 Lefamulin (Xenleta) for Community-Acquired Bacterial Pneumonia. The Medical Letter 2019;61:145-8

- 3** Vermeersch K, Gabrovská M, Aumann J, et al. Azithromycin during acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization (BACE): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:857-68 (doi: 10.1164/rccm.201901-0094OC), avec discussion dans *Minerva*
- 4** Butler CC, Gillespie D, White P et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med* 2019;381:111-20 (doi: 10.1056/NEJMoa1803185), avec discussion dans *DTB Select* 2020;58:85 (doi: 10.1136/dtb.2020.000016)
- 5** Brett AS et al. Editorial. COPD Exacerbations – A Target for Antibiotic Stewardship. *N Engl J Med* 2019;381:174-5 (doi: 10.1056/NEJMe1905520)
- 6** Fan H, Gilbert R, O’Callaghan et al. Associations between macrolide antibiotics prescribing during pregnancy and adverse child outcomes in the UK: population based cohort study. *BMJ* 2020;368:m331 (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m331>)
- 7** Zaroff JG, Cheatham C, Palmetto N et al. Association of Azithromycin Use With Cardiovascular Mortality. *JAMA Network Open* 2020;3:e208199 (doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8199)

Bon à savoir

L'âge pour la 2^e dose du vaccin RRO change en Fédération Wallonie-Bruxelles dès l'année scolaire 2020-2021

Dans la **Fédération Wallonie-Bruxelles (Communauté française)**, à partir de l'année scolaire 2020-2021, la 2^e dose du vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons sera administrée à **l'âge de 7-8 ans (2^e primaire)** au lieu de 11-12 ans (6^e primaire). Pendant 4 ans, une vaccination de rattrapage sera appliquée dans les cohortes 8-9, 9-10, 10-11 et 11-12 ans. Pour plus d'informations, voir <https://www.ccref.org/e-vax/ProgrammeVaccinationJuin2020.pdf>

Le tableau 12a du Répertoire (calendrier vaccinal de base) a été mis à jour.

En **Communauté flamande**, en raison de la pandémie de Covid-19, le changement d'âge pour la 2^e dose est reporté à une date qui reste à déterminer. Pour l'année scolaire 2020-2021, on continuera donc à administrer la 2^e dose du vaccin RRO en 5^e primaire (voir Tableau 12a dans le Répertoire).

Le changement d'âge de la vaccination dans la Fédération Wallonie-Bruxelles (Communauté française) fait suite à l'avis du Conseil Supérieur de la Santé de mars 2019. Cet avis recommande, dans le cadre de l'objectif d'élimination de la rougeole, d'abaisser l'âge de vaccination pour la 2^e dose à 7-9 ans (auparavant 10-13 ans).

Bon à savoir

Cette année, la délivrance des vaccins contre la grippe se fera en 2 phases, en accordant la priorité aux groupes à risque

Il est à craindre que la pandémie de COVID-19 n'augmente considérablement la demande de vaccins antigrippaux. Dans ce contexte, il est crucial d'attribuer prioritairement les vaccins antigrippaux aux groupes à risque. C'est pourquoi les autorités ont décidé que la délivrance des vaccins contre la grippe se ferait en deux phases cette année.

- Pendant la **première phase** - du 15 septembre au 15 novembre 2020 – les vaccins antigrippaux ne pourront être délivrés qu'aux personnes faisant partie des groupes à risque tels que définis par le Conseil Supérieur de la Santé (CSS):

Il est recommandé aux médecins de prescrire les vaccins antigrippaux en DCI, et d'indiquer la mention « tiers payant applicable » sur la prescription. Une adaptation des catégories de remboursement est prévue à partir du 1^{er} octobre afin que les personnes vivant sous le même toit que des personnes à risque du groupe 1 et des enfants de moins de 6 mois, puissent également bénéficier du remboursement. Ces patients ne peuvent donc aller chercher leur vaccin qu'après le 1^{er} octobre s'ils veulent bénéficier d'un remboursement.

- Pendant la **deuxième phase** – à partir du 15 novembre - la délivrance des vaccins antigrippaux pourra être élargie au reste de la population, en fonction de la disponibilité des vaccins.

La période de vaccination recommandée ne change pas: entre la mi-octobre et la mi-décembre.

Pour plus de détails, nous renvoyons au communiqué de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et au site Web de l'AFMPS, ainsi qu'aux informations de la SSMG.

Dans nos Folia d'août 2020, nous avons publié notre article annuel sur la vaccination contre la grippe, en mettant l'accent sur les vaccins disponibles, et en faisant le point sur l'efficacité et l'innocuité.

Bon à savoir

Depuis le 10 septembre, extension de l'intervention spéciale de l'INAMI pour les contraceptifs et pour la pilule du lendemain

Une nouvelle extension de l'intervention spéciale de l'INAMI pour la plupart des contraceptifs et pour la pilule du lendemain est entrée en vigueur le 10 septembre.


- Il existe déjà une intervention spéciale pour **la plupart des contraceptifs** pour les femmes de moins de 25 ans [voir Folia de juin 2020]. A partir du 10 septembre, cette limite d'âge disparaît pour les femmes bénéficiaires de "l'intervention majorée" (voir le site Web de l'INAMI pour plus de détails sur "l'intervention majorée"): elles peuvent bénéficier de l'intervention spéciale, sans limite d'âge. Pour les autres femmes, la limite d'âge est maintenue. Pour mémoire, cette intervention spéciale est de 3 euros par mois de protection contraceptive.
- Il existe déjà une intervention spéciale pour toutes les femmes, sans limite d'âge, pour **la pilule du lendemain** [voir Folia de juin 2020]. À partir du 10 septembre, une prescription n'est plus indispensable pour obtenir cette intervention spéciale. Voir l'information Ophaco pour plus de détails à ce sujet. Pour mémoire, l'intervention spéciale pour la pilule du lendemain est de 9 euros par conditionnement.

Cette mesure est destinée à prévenir des grossesses non désirées en facilitant l'accès aux contraceptifs.

Pour mémoire: comment est visualisée cette intervention spéciale sur notre site Web?

Sur notre site Web, les lettres suivantes figurent au niveau des spécialités à base de contraceptifs et des pilules du lendemain.

- La lettre J: signifie qu'une intervention spéciale est prévue dans le prix du contraceptif pour les femmes de moins de 25 ans et, sans limite d'âge, pour les femmes bénéficiaires de "l'intervention majorée". Lorsqu'il s'agit d'une pilule du lendemain, la lettre J signifie qu'il y a une intervention spéciale pour toutes les femmes, sans limite d'âge.
- Les lettres aJ: signifient que le contraceptif est gratuit pour les femmes de moins de 25 ans et, sans limite d'âge, pour les femmes bénéficiaires de "l'intervention majorée". Lorsqu'il s'agit d'une pilule du lendemain, les lettres aJ signifient qu'elle est gratuite pour toutes les femmes, sans limite d'âge.

Remarque: pour les contraceptifs déjà remboursés en catégorie cx, l'intervention spéciale s'ajoute à ce remboursement. Le montant du ticket modérateur figure dans les tableaux comparatifs des prix sur notre site Web (cliquez sur le symbole  en regard du conditionnement).

Informations récentes septembre 2020: extrait allergénique d'acariens, extrait allergénique de pollen de bouleau blanc, talazoparib, naphazoline collyre, prazosine, moclobémide, programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

Nouveautés en première ligne

- extrait allergénique d'acariens
- extrait allergénique de pollen de bouleau blanc

Nouveautés en oncologie

- talazoparib

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- naphazoline collyre
- prazosine

Autres modifications

- moclobémide
- programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

▼: 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 première ligne

extrait allergénique d'acariens (Acarizax[®]), extrait allergénique de pollen de bouleau blanc (Itulazax[®])

Un **extrait allergénique d'acariens (Acarizax[®], lyophilisat sublingual, chapitre 12.4.2.)** est maintenant disponible. Il a comme indication la rhinite allergique persistante modérée à sévère aux acariens insuffisamment contrôlée par les traitements symptomatiques, et/ou l'asthme allergique aux acariens insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés, chez l'adulte positif au test de sensibilisation aux acariens (synthèse du RCP)¹.

Un **extrait allergénique de pollen de bouleau blanc (Itulazax[®], lyophilisat sublingual, chapitre 12.4.2.)** est également disponible maintenant, et a comme indication le traitement de rhinite et/ou de conjonctivite allergiques, modérées à sévères, déclenchées par des pollens de bouleau blanc chez l'adulte positif au test de sensibilisation (synthèse du RCP)².

Commentaire du CBIP: Le bénéfice de la désensibilisation par voie sublinguale est douteux et les effets indésirables locaux sont fréquents. L'efficacité et la sécurité à long terme n'ont pas encore été établies. La durée présumée de traitement est longue, et à considérer également dans une balance bénéfices/risques incertaine. Tout comme pour la voie sous-cutanée, la désensibilisation par voie sublinguale expose au risque de choc anaphylactique. L'attrait de l'administration sublinguale quotidienne à domicile est à mettre en balance avec une surveillance médicale moindre.³⁻⁴

Effacité

- Bien que statistiquement significatifs, les bénéfices observés avec l'extrait allergénique d'acariens ou l'extrait allergénique de pollen de bouleau versus placebo sont faibles et de pertinence clinique peu convaincante.
- Il existe des incertitudes quant à la durée optimale de traitement et la durée des bienfaits après l'arrêt de traitement pour la désensibilisation par voie sublinguale.
- La désensibilisation par voie sublinguale, par les extraits allergéniques d'acariens ou de pollen de bouleau discutés ici, n'a pas été comparée à une autre méthode de désensibilisation.

Extrait allergénique d'acariens:

- Rhinite allergique¹⁻⁵: Un très faible bénéfice est noté avec l'extrait allergénique d'acariens sur un

score combiné des symptômes de la rhinite et de l'utilisation de traitements symptomatiques, ainsi que sur un score évaluant la qualité de vie relative à la rhino-conjonctivite. Une réduction du score combiné est observée entre le début de traitement et la période d'évaluation (environ 1 an) avec l'extrait allergénique d'acariens tout comme avec le placebo, évocatrice d'un effet placebo important.

- Asthme allergique ^{4,6}: L'extrait allergénique d'acariens, administré en complément d'un corticostéroïde inhalé (CSI) et d'un β_2 -mimétique de courte durée d'action (SABA) diminue légèrement le risque d'exacerbation d'asthme en comparaison au placebo, mesuré durant la période de réduction de dose du CSI. 79% à 85% des patients ont obtenu une amélioration du contrôle de l'asthme et de la qualité de vie dans l'asthme, sans différence avec le groupe placebo.

Extrait allergénique de pollen de bouleau^{2,7}:

- Durant la saison des pollens de bouleau blanc, l'extrait allergénique de pollen de bouleau entraîne une très légère amélioration d'un score combiné des symptômes de la rhino-conjonctivite et de l'utilisation de traitements symptomatiques, ainsi que d'un score relatif à la qualité de vie.

Innocuité



- Les contre-indications, précautions d'emploi et interactions sont similaires à celles des autres désensibilisants oraux déjà disponibles (voir chapitre 12.4.2. Désensibilisants).
- Les effets indésirables les plus fréquents (1-10%) sont: rhinopharyngite, prurit auriculaire, paresthésie orale, prurit ou œdème buccal et pharyngé, et irritation de la gorge. Des cas isolés d'exacerbations aiguës sévères d'asthme et d'œsophagites ont été rapportés avec l'extrait allergénique d'acariens.
- Des réactions allergiques oropharyngées sévères peuvent apparaître. Des réactions allergiques systémiques, incluant des réactions anaphylactiques sont des risques connus d'une immunothérapie allergénique. La première prise devra être effectuée sous surveillance médicale.

Posologie: une prise p.j. Une période de traitement de 3 ans est préconisée pour l'immunothérapie allergénique. Pour l'extrait allergénique de pollen de bouleau, le traitement est débuté 16 semaines avant le début estimé de la saison pollinique, maintenu tout au long de celle-ci et répété pendant 3 saisons consécutives.

Coût: entre 80€ et 120€ par mois, non remboursé au 1^{er} septembre 2020.

Nouveautés en oncologie

talazoparib (Talzenna®)

Le **talazoparib (Talzenna®  )**, chapitre 13.2.3.) est un nouvel inhibiteur des enzymes PARP, à prise orale, qui a pour indication le traitement de certaines formes de cancer du sein chez la femme ou l'homme (synthèse du RCP)⁸.

Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 25 %) sont : fatigue, anémie, nausées, neutropénie, thrombopénie et céphalées.
- Des cas de syndrome myélodysplasique/leucémie aigüe myéloïde ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de PARP, y compris le talazoparib.
- Le talazoparib est contre-indiqué pendant l'allaitement (à cause d'un manque de données). Comme pour la plupart des anticancéreux le talazoparib est susceptible d'avoir des effets délétères sur le fœtus. Les femmes en âge de procréer ainsi que les patients de sexe masculin ayant des partenaires en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant et plusieurs mois après la fin du traitement.
- Le talazoparib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). L'utilisation concomitante d'inhibiteurs

puissants de la P-gp doit être évitée (voir tableaux 1d et 1e dans Introduction.6.3.).

Posologie: 1 mg une fois p. j.

Coût: 5.656€ par mois, non remboursé au 1^{er} septembre 2020.

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

naphazoline collyre (Naphcon®)

Le **collyre** décongestionnant à base de **naphazoline (Naphcon®)**, chapitre 16.3.) est retiré du marché. Il n'y a plus de collyre à base de naphazoline en mono-préparation sur le marché belge. D'autres décongestionnants ou la naphazoline en association à un antihistaminique restent disponibles. La place des collyres décongestionnants n'est pas établie et leur utilisation est à déconseiller. En cas d'irritation banale des conjonctives, les larmes artificielles sont à préférer. En cas d'allergie, les collyres antiallergiques sont préférables.

prazosine (Minipress®)

La **prazosine (Minipress®)**, chapitre 1.1.1.) utilisée dans le traitement de l'hypertension et du syndrome de Raynaud n'est plus disponible. La place des α -bloquants dans le traitement de l'hypertension est controversée. La térazosine, principalement utilisée dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (voir chapitre 7.2.1) est le seul autre α -bloquant encore disponible avec l'indication hypertension. Dans le traitement du syndrome de Raynaud, en cas de traitement médicamenteux, le choix de la prazosine n'était plus considéré comme justifié, la nifédipine (chapitre 1.6.1.) lui étant préférée (utilisation *off-label*)^{9,10}.

Autres modifications

moclobémide (Moclobemide Sandoz®)

Le **moclobémide (Moclobémide Sandoz®)**, chapitre 10.3.3.) un inhibiteur réversible sélectif de la MAO-A est de nouveau sur le marché, avec pour indication le traitement de la dépression majeure. Vu le profil d'innocuité et le risque d'interactions médicamenteuses, le moclobémide n'est pas un premier choix dans la prise en charge de la dépression, voir chapitre 10.3.

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

- Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.
- L'encorafenib (Braftovi®▼, chapitre 13.2.2.3.) et le polatuzumab vedotin (Polivy®), non encore commercialisés, ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- Le remimazolam (Remimazolam®) et le delta-1,4,9(11)-pregnatriene-17,21-dihydroxy-16-alpha-methyl-3,20-dione (Vamorolone®) non encore commercialisés, ont été approuvés dans le cadre du programme d'usage compassionnel (*compassionate use*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS: Braftovi®, Polivy®, Remimazolam® et Vamorolone® .

Sources

- 1 Acarizax®, Résumé des Caractéristiques du Produit.

2 Itulazax®, Résumé des Caractéristiques du Produit.

3 Acarizax – Immunothérapie sublinguale contre la rhinite allergique induite par les acariens, *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, (2018 Mar) 41 (1541): p199-201.

4 Extrait allergénique standardisé d'acariens (Acarizax ®) et allergie chez les adultes. Attention aux réactions allergiques graves, *La revue prescrire* (2017 Sept). 37 (407): 650.

5 Demoly P, Emminger W, Rehm D, et al., Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: results from a randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial, *J Allergy Clin Immunol*. (2016 Feb.) 137(2): 444–451. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.036.

6 Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al., Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial, *JAMA* (2016 Apr.) 315(16): 1715-25. DOI: 10.1001/jama.2016.3964.

7 Biedermann T, Kuna P, Panzner P et al., The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial, *J Allergy Clin Immunol* (2019 Mar.) 143(3): 1058-1066. doi: 10.1016/j.jaci.2018.12.1001.

8 Talzenna®, Résumé des Caractéristiques du Produit.

9 Damen Z, Bouma M, Fenomeen van Raynaud, NHG-BEHANDELRICHTLIJN, Versie 1.0, Revisiedatum januari 2019.

10 Phénomène de Raynaud primitif-Premiers Choix Prescrire, actualisation juin 2019, *La Revue Prescrire* (2019 June) 39 (432): 761-764.

Effacité des antidépresseurs chez la personne âgée : synthèse méthodique et méta-analyse

Dans une synthèse méthodique et une méta-analyse, l'utilisation d'antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradréline (IRSN)) chez des personnes souffrant de dépression modérée à sévère de plus de 65 ans n'était pas associée à un effet statistiquement significatif, alors que le nombre rapporté d'abandons à cause d'effets indésirables rapportés était deux fois plus grand chez les utilisateurs d'antidépresseurs.

Mallery *et al.*¹ ont réalisé une synthèse méthodique et une méta-analyse d'études randomisées menées en double aveugle chez des personnes de plus de 65 ans souffrant de dépression modérée à sévère, selon les critères du DSM, dans lesquelles un antidépresseur (ISRS et IRSN) avait été comparé à un placebo. Neuf études (n = 2.704, âge moyen entre 71 et 82 ans, le plus souvent avec une durée de 8 semaines) ont été incluses dans la méta-analyse. Les produits étudiés étaient le citalopram, la duloxétine, l'escitalopram, la fluoxétine et la venlafaxine, ainsi que l'anxiolytique buspirone (qui n'est plus disponible en Belgique).

Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée en ce qui concerne la réponse ou la rémission avec les produits étudiés par rapport au placebo. La réponse était définie comme une amélioration d'au moins 50 % sur l'échelle de dépression de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS) ou sur l'échelle de dépression de Montgomery et Åsberg (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*, MADRS) ou une (nette) amélioration selon la *Clinical Global Impression-Improvement Scale* ; la rémission a été définie comme la disparition de la dépression selon l'échelle HDRS ou MADRS.

Des nausées, de la fatigue, de la constipation et des vertiges ont été signalés plus souvent dans le groupe traité par antidépresseurs, ce qui peut s'avérer problématique chez la personne âgée. Globalement, dans les études, le taux d'abandon en raison d'effets indésirables était deux fois plus grand dans le groupe ayant reçu des antidépresseurs que dans le groupe placebo.

La plupart des études duraient 8 semaines, ce qui est très court, vu que le délai de réponse peut prendre jusqu'à 12 semaines⁴. Les deux études qui duraient plus longtemps (respectivement 10 semaines et 24 semaines) n'observent pas non plus d'effet.

Étant donné que les personnes âgées souffrant de dépression et de démence peuvent réagir différemment aux antidépresseurs que les personnes âgées dépressives sans démence, une analyse a également été réalisée sur les études qui excluaient les personnes âgées souffrant de démence. Le résultat était similaire.

Discussion:

Les résultats sont similaires à ceux de la méta-analyse de Tedeschini *et al.* de 2011² (voir le Formulaire de soins aux Personnes Âgées), dans laquelle aucun effet statistiquement significatif n'avait été observé avec les différents types d'antidépresseurs (y compris des antidépresseurs tricycliques) chez des plus de 65 ans. En revanche, lorsque que l'on considérait dans cette méta-analyse les personnes de plus de 55 ans, un effet statistiquement significatif des antidépresseurs était constaté. Ceci pourrait indiquer que les antidépresseurs sont moins efficaces chez les personnes de plus de 65 ans.

Les auteurs de cette nouvelle méta-analyse ont voulu évaluer comment les résultats pouvaient s'appliquer aux patients âgés fragiles. Ils n'ont toutefois pas trouvé d'études portant uniquement sur cette population et ont donc inclus les études dans lesquelles ceux-ci étaient les plus représentés. Ceci concerne majoritairement des patients avec insuffisance cardiaque ou maladie de Parkinson. Dans ces deux groupes, aucune effet des antidépresseurs n'a pu être constatée non plus. Dans le *Tijdschrift voor geneeskunde*, le phénotype de dépression-fragilité avait déjà été évoqué³. Ce terme désigne un groupe de personnes âgées cliniquement vulnérables, présentant des symptômes communs à la dépression et à la fragilité, c'est-à-dire un manque d'énergie, une perte de poids, un ralentissement psychomoteur et un niveau d'activité réduit. L'effet des antidépresseurs n'a pas été prouvé dans le syndrome de dépression-

fragilité³. Chez les « personnes âgées fragiles » ('frail elderly'), on sait que les symptômes de la fragilité et de la dépression se chevauchent, ce qui peut conduire à sur-diagnostiquer la dépression dans cette population. C'est également une des conclusions des auteurs de cette nouvelle méta-analyse. Il y a un impact négatif de ce sur-diagnostic en raison des effets indésirables potentiels des antidépresseurs, en particulier chez les patients âgés fragiles, d'autant plus qu'ils ne semblent pas plus efficaces que le placebo.

Conclusion

Selon cette méta-analyse, les antidépresseurs ne sont pas plus efficaces qu'un placebo chez les personnes de plus de 65 ans souffrant de dépression modérée à sévère. Ceci nous confronte une fois de plus au manque de bonnes études sur la dépression chez les personnes âgées, en particulier les « personnes âgées fragiles ». Les résultats des études menées chez des adultes, excluant généralement les personnes âgées et en particulier les plus de 80 ans, ne peuvent pas être simplement extrapolés.

Point de vue du CBIP : avant d'instaurer un traitement médicamenteux de la dépression, il faut toujours procéder à une évaluation du rapport bénéfice/risque, *a fortiori* chez les personnes âgées vulnérables.

Sources

- 1 Mallery L, MacLeod T, Allen M et al. Systematic review and meta-analysis of second-generation antidepressants for the treatment of older adults with depression: questionable benefit and considerations for frailty. *BMC Geriatrics* 2019;19:306. doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1327-4>.
- 2 Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, et al. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1660-8. doi: 10.4088/JCP.10r06531.
- 3 Van Damme A, Petrovic M. Depressie en kwetsbaarheid op oudere leeftijd : een Overzicht. *Tijdschrift voor Geneeskunde* 2017;73:1531–7. <http://hdl.handle.net/1854/LU-8542181>
- 4 Folia Pharmacotherapeutica. Dépression chez l'adulte: une recommandation de bonne pratique médicale et une méta-analyse. *Folia Pharmacotherapeutica* juillet 2018;45:1-5. <https://www.cbip.be/fr/articles/2935?folia=2933>

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.