

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MAI 2020

INTRO: Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES

La prise en charge de la sécheresse oculaire

Le traitement de la sécheresse oculaire est symptomatique. Les données disponibles ne permettent pas d'élire un premier choix de traitement parmi les larmes artificielles commercialisées en Belgique.

BON À SAVOIR

Nouvelle posologie et indication du rivaroxaban (Xarelto®): ne pas ajouter systématiquement à l'acide acétylsalicylique dans la prévention cardiovasculaire secondaire

COVID-19: concernant "VirusProtect" et la vitamine C, et autres informations trompeuses. Des informations fiables sont essentielles.

COVID-19: l'efficacité de l'hydroxychloroquine reste incertaine. Son profil d'innocuité reste une préoccupation importante! [mise à jour du communiqué du 18/03/20: 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: déclaration de l'International Society of Drug Bulletins: dans la recherche urgente de médicaments et de vaccins contre le COVID-19, les principes de la pharmacothérapie rationnelle ne doivent pas être oubliés

COVID-19: site Web regroupant les interactions avec les médicaments utilisés à titre expérimental chez les patients hospitalisés atteints du COVID-19

COVID-19: quelques points importants liés à la co-médication chez les patients hospitalisés traités à l'hydroxychloroquine

COVID-19 et hydroxychloroquine: rapports faisant état d'effets indésirables très graves, et toujours pas de preuve d'efficacité

COVID-19: pas de place pour l'azithromycine dans le traitement du COVID-19, que ce soit en première ligne ou à l'hôpital

COVID-19 et hydroxychloroquine: première étude randomisée négative et à nouveau des données sur les risques cardiaques

COVID-19: le zinc est-il utile dans le COVID-19 (associé ou non à l'hydroxychloroquine)? Il n'y a aucune preuve clinique.

Ramadan (également pendant la pandémie de Covid-19)

80+

Sevrage progressif des antipsychotiques en cas de démence

AUDITORIUM

Nouveau type d'e-learning dans notre Auditorium: le Folia Quiz.

Nouvelle série de formations en ligne dans notre Auditorium: Médicaments chez la personne âgée.

INFORMATIONS RÉCENTES: avril 2020

Nouveautés en médecine spécialisée

- rivaroxaban (Xarelto®)

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- aténolol 50 mg + nifédipine 20 mg (Tenif®)
- Tilia sylvestris (Vibtil®)
- budésonide à usage nasal (Rhinocort®)

Nouvelles indications

- ranibizumab (Lucentis®)
- ustékinumab (Stelara®)

Autres modifications

- Retrait temporaire de l'acétate d'ulipristal 5 mg (Esmya®)
- Remboursement des médicaments contre l'asthme et la BPCO
- Intervention supplémentaire pour la contraception jusqu'à 24 ans inclus
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

PHARMACOVIGILANCE

ISRS et ISRN en fin de grossesse: risque d'hémorragie de délivrance

Ce mois-ci dans les Folia

Les antipsychotiques sont très souvent utilisés pour le traitement symptomatique des troubles comportementaux et psychologiques des personnes âgées souffrant de démence. L'efficacité est limitée mais les effets indésirables nombreux et un arrêt de traitement devrait être régulièrement envisagé. Dans ce numéro des Folia, nous discutons des modalités d'arrêt progressif des antipsychotiques chez les personnes atteintes de démence. Quel est le risque de rechute et de symptômes de sevrage? Les antidépresseurs du groupe des inhibiteurs sélectifs de recapture de sérotonine (ISRS) ou de noradrénaline (ISRN) constituent une autre classe de médicaments psychotropes très utilisés. Ceux-ci présentent parmi les effets indésirables un risque accru d'hémorragies (peau, muqueuses, système digestif surtout). Il est également démontré un risque accru d'hémorragies lors de l'accouchement. L'utilisation de ces antidépresseurs doit donc être évitée en fin de grossesse ou en tous cas particulièrement bien évalué chez la femme enceinte.

Le rivaroxaban (à faible dose) en association avec l'acide acétylsalicylique dispose d'une nouvelle indication dans la prévention des accidents athérothrombotiques chez des adultes souffrant d'une maladie coronarienne ou d'une artériopathie périphérique symptomatique à haut risque d'évènements ischémiques. Nous discutons les limites de cette indication au vu des risques d'hémorragie.

L'actualité place la lutte contre la pandémie virale COVID-19 en tête des préoccupations sanitaires urgentes. Celles-ci ne doivent cependant pas occulter le besoin de bases pharmacothérapeutiques rationnelles et d'une bonne maîtrise des risques. Dans ce numéro, nous publions les communiqués "Bon à savoir" qui ont paru dans la période du 27 mars au 24 avril. Pour rester informé(e) de nos articles sur le COVID-19: voir la page sur notre site Web regroupant tous les articles à ce sujet

La prise en charge de la sécheresse oculaire

La sécheresse oculaire est une affection très fréquente, dont les symptômes sont en général très évocateurs. La recherche d'une maladie sous-jacente ou une cause environnementale ou médicamenteuse est importante. Le traitement est symptomatique et le choix des larmes artificielles est empirique. Il n'est pas possible de faire un premier choix de traitement parmi les nombreuses préparations sur le marché, car il n'existe pas d'études de bonne qualité comparant la supériorité relative d'un produit par rapport aux autres ou par rapport à un placebo. La place des compléments alimentaires à base d'acides gras n'est pas claire. Il est important de référer le patient lorsque le traitement est inefficace, en cas de symptômes sévères, de rougeur dans l'œil ou de signes de lésions au niveau de la cornée.

Introduction

Selon le "*Tear Film & Ocular Surface Society*" (TFOS), la sécheresse oculaire est "une maladie multifactorielle de la surface oculaire caractérisée par une perte de l'homéostasie du film lacrymal et accompagnée de symptômes oculaires, dans laquelle l'instabilité et l'hyperosmolarité du film lacrymal, l'inflammation et les lésions de la surface oculaire ainsi que des anomalies neurosensorielles jouent des rôles étiologiques".¹

Les symptômes sont en général très évocateurs et souvent, les deux yeux sont atteints.

Causes

Il faut envisager une maladie sous-jacente ou une cause environnementale ou médicamenteuse. La sécheresse oculaire peut être due à une diminution de la production du film lacrymal ou une diminution de la qualité du film lacrymal, qui par conséquence s'évapore plus vite. L'origine est souvent multifactorielle.¹⁻⁴ Elle peut être due à¹⁻⁵

- un problème oculaire: p.ex. obstruction des conduits des glandes lacrymales, dysfonctionnement des glandes de Meibomius, involution de la glande lacrymale (en cas d'âge avancé), surface de la cornée irrégulière (répartition irrégulière du film lacrymal), traitement oculaire au laser.
- des facteurs externes: p.ex. lentilles de contact, air sec, courants d'air, exposition solaire sans protection des yeux, allergie, fumée de cigarette, diminution du clignement des yeux due à une lecture prolongée ou un travail sur écran.
- la prise de médicaments.
- une maladie systémique sous-jacente.
- une déficience en vitamine A.
- des changements hormonaux (ménopause, déficit androgénique).

Prise en charge

La prise en charge de la sécheresse oculaire est complexe en raison de son étiologie multifactorielle. En première ligne, la prise en charge consiste à:

- proposer un traitement symptomatique de la sécheresse oculaire (voir plus loin)
- rechercher une cause médicamenteuse ou externe (voir plus haut) et traiter si possible
- détecter une éventuelle maladie sous-jacente
- référer le patient si nécessaire.²⁻⁵

Le traitement des formes légères à modérées de la sécheresse oculaire est symptomatique et se fait par le biais d'agents topiques hydratants (larmes artificielles). Le but est d'augmenter la quantité de larmes à la surface de l'œil ou de diminuer l'évaporation du film lacrymal en stabilisant la couche lipidique du film lacrymal.³ Le choix parmi les larmes artificielles est empirique car il n'existe pas d'études de bonne

qualité comparant la supériorité relative d'un produit par rapport aux autres ou par rapport à un placebo. Il ne semble pas y avoir de différence notable dans leur efficacité.⁶ Toutefois, les différences de viscosité des gouttes peuvent influencer leur utilisation.^{4,5}

- En cas de symptômes légers à modérés, le *National Institute for Care Excellence (NICE)*³ recommande de commencer avec des préparations peu visqueuses (p.ex. à base d'hypromellose).
- En cas d'inefficacité ou lorsque la fréquence d'application est trop grande, on peut se tourner vers des produits plus visqueux (p.ex. gels à base de carbomères) ou contenant des lipides.
- Les onguents sont à réserver pour les symptômes sévères et sont à appliquer de préférence avant le coucher.
- Les gels et les onguents, dont la viscosité est plus élevée que les gouttes, provoquent plus facilement des effets indésirables (vue trouble, picotements).^{3,4}

L'utilisation de préparations sans conservateurs est conseillée dans les cas suivants:

- si les gouttes oculaires doivent être appliquées plus de 4 fois par jour ou en cas d'utilisation d'autres gouttes oculaires contenant un conservateur, pour ne pas accumuler de conservateurs dans l'œil, qui sont allergènes et irritants.
- en cas d'aggravation des symptômes avec un produit contenant un conservateur.
- en cas de portage de lentilles de contact souples.⁴

Il n'est pas clair si les compléments alimentaires à base d'acides gras polyinsaturés peuvent améliorer la sécheresse oculaire (en augmentant le caractère lipidique du film lacrymal et en diminuant l'inflammation).^{3,4}

Il n'est pas conseillé d'administrer des gouttes anti-inflammatoires (AINS ou corticostéroïdes) sans l'avis d'un ophtalmologue. Leur usage est limité par leurs effets indésirables.^{3,4}

Conclusion

Le traitement des formes légères à modérées de la sécheresse oculaire est essentiellement symptomatique et consiste à appliquer des agents hydratants et à écarter les facteurs aggravants. Le choix du type de larmes artificielles est souvent empirique, étant donné qu'il n'existe pas d'études de bonne qualité comparant la supériorité relative d'un produit par rapport aux autres ou par rapport à un placebo. Il convient également de tenir compte du prix, souvent élevé, des différentes formulations disponibles et de la dextérité du patient.

Sources spécifiques

1 Craig JP, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary, *The Ocular Surface* (2017) <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.08.003>

2 NHG-Standaard Rode oog en oogtrauma (Standaard M57, december 2017). Via <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/het-rode-oog>.

3 JA Clayton. Drye eye. *New England Journal of Medicine* 2018;378:2212-23. doi: 10.1056/NEJMra1407936.

4 The management of dry eye. *Drug and Therapeutics Bulletin*, 2016;54:9-12. doi:10.1136/dtb.2016.1.0378.

5 Syndrome de l'œil sec. Guide de pratique clinique étranger adapté au contexte belge. EBPracticeNet, 2019. Via <https://www.ebnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm00809>

6 AD Pucker, SM Ng, JJ Nichols. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016; 2: CD009729. doi: 10.1002/14651858.CD009729.pub2.

Bon à savoir

Nouvelle posologie et indication du rivaroxaban (Xarelto®): ne pas ajouter systématiquement à l'acide acétylsalicylique dans la prévention cardio-vasculaire secondaire

Depuis avril 2020, le rivaroxaban (Xarelto®) à 2,5 mg est commercialisé en Belgique. En association avec l'acide acétylsalicylique, ce médicament a comme nouvelle indication: la prévention des événements athérombotiques chez les adultes présentant une maladie coronarienne ou une artériopathie périphérique symptomatique à haut risque d'événements ischémiques. Cette indication repose sur les résultats de l'étude COMPASS de 2017. Cette étude a comparé un traitement combiné de rivaroxaban et d'acide acétylsalicylique à l'acide acétylsalicylique en monothérapie dans la prévention cardio-vasculaire secondaire chez des patients à haut risque cardio-vasculaire. On a observé un bénéfice avec le traitement combiné sur un critère d'évaluation composé de mortalité cardio-vasculaire, infarctus aigu du myocarde et AVC. On a également constaté un taux de mortalité statistiquement significativement plus faible dans le groupe ayant reçu le traitement combiné. Ceci allait toutefois de pair avec une augmentation significative de l'incidence d'hémorragies majeures. L'étude a été menée dans une population fortement sélectionnée.

À l'heure actuelle, le CBIP ne voit pas de place pour l'ajout systématique de rivaroxaban à un traitement par acide acétylsalicylique dans la prévention cardio-vasculaire secondaire. Les avantages en termes de morbidité cardio-vasculaire sont en grande partie annulés par l'augmentation du risque d'hémorragies, et le bénéfice limité en termes de mortalité ne peut être prouvé en raison de l'arrêt précoce de l'étude. Chez les jeunes patients à haut risque, il pourrait y avoir une place limitée, moyennant une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque.

Depuis avril 2020, le rivaroxaban (Xarelto®) à 2,5 mg est également commercialisé en Belgique. Cette forme a d'autres indications que les doses supérieures disponibles depuis plus longtemps déjà. En association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), le rivaroxaban à 2,5 mg a comme nouvelle indication la prévention de complications athérombotiques chez les adultes présentant une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique symptomatique à haut risque d'événements ischémiques (voir la remarque au bas du présent article concernant l'indication qui existait déjà pour le rivaroxaban à 2,5 mg). Cette nouvelle indication a été approuvée par l'EMA et la FDA sur la base des résultats de l'étude COMPASS¹ de 2017.

L'étude COMPASS

Cette vaste étude (27.395 patients) randomisée, en double aveugle, sponsorisée par le fabricant de Xarelto®, menée chez des patients atteints d'une maladie coronarienne connue ou d'une maladie artérielle périphérique symptomatique, a comparé l'AAS en monothérapie (100 mg/j; le traitement standard pour la prévention cardio-vasculaire secondaire) à l'association AAS (100 mg/j) + rivaroxaban (2,5 mg 2 x/j) et au rivaroxaban en monothérapie (5 mg 2 x/j)¹.

DL'étude a été interrompue prématurément parce que la première analyse intérimaire planifiée (après 50% du nombre d'événements prévu) révélait un bénéfice statistiquement significatif sur le critère d'évaluation primaire avec le traitement combiné, par rapport à l'AAS en monothérapie. L'incidence du critère d'évaluation primaire (critère d'évaluation composé de mortalité cardio-vasculaire, infarctus aigu du myocarde et AVC) était statistiquement significativement plus faible dans le groupe ayant reçu l'AAS + rivaroxaban que dans le groupe ayant reçu l'AAS en monothérapie (NST: 77 après un suivi moyen de 23 mois). Le taux de mortalité (critère d'évaluation secondaire) était également plus faible, de manière statistiquement significative, dans le groupe ayant reçu l'AAS + rivaroxaban, par rapport au groupe n'ayant reçu que de l'AAS (NST sur 23 mois: 143). L'incidence des hémorragies majeures (hémorragies fatales, hémorragies symptomatiques concernant des organes critiques, hémorragies postopératoires entraînant une réopération et hémorragies nécessitant une hospitalisation) avait toutefois augmenté de manière significative avec le traitement combiné (NNN sur 23 mois: 83).

Dans le sous-groupe des plus de 75 ans, on n'a pas observé de différence significative entre le

traitement combiné et l'AAS en monothérapie sur le critère d'évaluation primaire, mais on a observé une augmentation plus importante du risque hémorragique que dans les sous-groupes plus jeunes. Plus de 90% des patients dans l'étude COMPASS étaient atteints d'une maladie coronarienne, un peu moins de 10% seulement présentaient une maladie artérielle périphérique sans maladie coronarienne. Dans ce dernier groupe, le traitement combiné n'était associé à aucun bénéfice par rapport à la monothérapie à l'AAS en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire.

Dans le groupe ayant reçu la forte dose de rivaroxaban (5 mg 2 x/j) en monothérapie, l'incidence du critère d'évaluation primaire ne différait pas significativement de celle du groupe ayant reçu l'AAS en monothérapie, mais il y avait une augmentation significative du risque d'hémorragies.

Commentaire du CBIP

L'étude COMPASS a été menée auprès d'une population hautement sélectionnée présentant un risque très fortement accru de nouveaux événements cardio-vasculaires ischémiques et les résultats ne peuvent donc pas être simplement extrapolés à tous les patients utilisant l'AAS en prévention cardio-vasculaire secondaire. Les bénéfices de l'association AAS + rivaroxaban par rapport à l'AAS en monothérapie, en termes de morbidité cardio-vasculaire, sont en grande partie annulés par l'augmentation du risque d'hémorragies. Le bénéfice limité de l'association en termes de mortalité est considéré par l'EMA comme insuffisamment prouvé. En effet, lorsqu'une étude est interrompue prématurément sur la base d'analyses intérimaires concernant le critère d'évaluation primaire, aucune allégation ne peut être faite sur les critères d'évaluation secondaires^{2,3}. Il est regrettable que l'étude ait été interrompue prématurément, car cela conduit souvent à une surestimation du bénéfice lié au traitement expérimental.

Dans une autre étude menée chez des patients à très haut risque cardio-vasculaire (patients atteints d'une maladie coronarienne connue et dont l'insuffisance cardiaque chronique s'était récemment détériorée (population partiellement exclue de l'étude COMPASS)), un traitement combiné identique n'a été associé à aucun bénéfice sur le même critère d'évaluation primaire composite, par rapport à l'AAS en monothérapie⁴.

Le coût élevé du rivaroxaban doit également être pris en considération: aux États-Unis, le coût par événement évité est estimé à 1 million de dollars⁵ (le prix du rivaroxaban en Belgique ne représente toutefois qu'un cinquième du prix en Amérique; converti en fonction de la situation belge, le coût reviendrait à 180.000 € par événement évité).

Dans la plupart des commentaires critiques, on considère que le traitement combiné n'est "à envisager" que chez un nombre limité de patients² (pas chez les personnes de plus de 75 ans, pas chez les patients présentant seulement une maladie artérielle périphérique, uniquement en cas de faible risque hémorragique) ou uniquement dans le cadre des critères d'inclusion stricts de l'étude^{5,6} voire même à ne pas envisager du tout⁷. Le CBIP ne voit actuellement aucune place pour l'ajout systématique de rivaroxaban à un traitement par AAS en prévention cardio-vasculaire secondaire. Chez les jeunes patients à haut risque, il pourrait y avoir une place limitée, moyennant une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque. Le remboursement par l'INAMI (en catégorie B, avec contrôle a priori) est réservé aux patients présentant une maladie coronarienne dans le cadre des critères d'inclusion stricts de l'étude; pour les patients présentant seulement une maladie artérielle périphérique, la demande de remboursement a été refusée.

Nota bene: Indication qui existait déjà pour le rivaroxaban à 2,5 mg

Dans plusieurs pays européens, mais pas en Belgique, cette faible dose de rivaroxaban a déjà été commercialisée il y a quelques années, avec comme indication la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques. Cette indication a été approuvée par l'EMA sur la base de l'étude ATLAS ACS 2-TIMI 51 (et figure donc déjà dans le RCP européen approuvé), mais a été rejetée par la FDA en raison des graves lacunes méthodologiques de cette étude et des grandes incertitudes au sujet du rapport coût/bénéfice². Suite à la commercialisation en Belgique du rivaroxaban à 2,5 mg, cette indication apparaît également dans le nouveau RCP belge. Parmi ces patients (ayant présenté un syndrome coronarien aigu), un remboursement est uniquement prévu pour ceux qui répondent aux critères de remboursement pour la prévention secondaire des maladies coronariennes (= critères d'inclusion de l'étude COMPASS).

Sources spécifiques

- 1 Eikelboom JW, Conolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30. doi:10.1056/NEJMoa1709118
- 2 Arznei-telegramm. Neue Indikation – Rivaroxaban (Xarelto) bei stabiler KHK und PAVK.A-t 2018;49:75-6.
- 3 EMA. Assessment report Xarelto. 26 July 2018. Via https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-ii-0058-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- 4 Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M et al. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. *N Engl J Med* 2018;379:1332-42. doi:10.1056/NEJMoa1808848
- 5 Brett AS, Fleischmann KE. New indication for rivaroxaban: what are the tradeoffs *NEJM* Watch November 1, 2018. Via: <https://www.jwatch.org/na47850/2018/11/01/new-indication-rivaroxaban-what-are-tradeoffs>
- 6 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rivaroxaban for preventing atherothrombotic events in people with coronary or peripheral artery disease. NICE Technology appraisal guidance 607, 17 October 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta607>
- 7 Rédaction Prescrire. Angor stable et antithrombotique. Ajout de rivaroxaban à l'aspirine: bénéfice incertain, risques avérés. *Rev Prescr* 2018;38:771-2.

Bon à savoir

COVID-19: concernant "VirusProtect" et la vitamine C, et autres informations trompeuses. Des informations fiables sont essentielles.

Au cours de cette pandémie de COVID-19, des messages trompeurs apparaissent pour toutes sortes de produits, affirmant qu'ils "protègent contre le COVID-19" ou qu'ils "peuvent guérir le COVID-19".

Quelques exemples:

- **"VirusProtect"** est un spray pour la gorge qui, en tant que dispositif médical, est en vente libre dans les pharmacies. La promotion sur le site Web de la firme est trompeuse et laisse entendre que ce spray protège contre les coronavirus. Cet effet protecteur n'est étayé par aucune étude clinique solide, il s'agit d'un effet *in vitro*, qui n'est pas du tout prédictif quant à l'efficacité clinique. Le médicament n'a certainement pas été évalué contre le virus SARS-CoV2 responsable de la pandémie de COVID-19; ceci n'est mentionné qu'en passant sur le site Web. Test-Achats a également publié un communiqué sur ce produit le 23 mars et a déposé une plainte auprès de l'AFMPS et du SPF Economie pour information trompeuse à ce sujet.
- **Vitamine C.** Il n'existe aucune preuve scientifique d'un effet positif de la vitamine C dans les rhumes et autres affections. À titre expérimental, dans certains endroits du monde, de très fortes doses de vitamine C sont administrées par voie intraveineuse à des patients COVID-19 hospitalisés gravement malades, mais il n'est pas possible de se prononcer sur son efficacité.
- **Povidone iodée (iode) comme bain de bouche ou pour désinfecter le nez:** aucun effet préventif ou curatif n'a été prouvé, on s'appuie ici aussi sur un effet virucide limité *in vitro*.
- Les **suppléments de zinc** sont également proposés sans aucune preuve clinique à l'appui.

Aucun des produits mentionnés ci-dessus n'a donc sa place dans la prévention ou la prise en charge du COVID-19. La liste des produits vantés à tort est bien plus longue, impossible de les énumérer.

Des cas de fraude sont également signalés actuellement concernant des médicaments contrefaits achetés en ligne et d'autres médicaments illégaux contre le COVID-19 [info AFMPS du 25/03/20] et concernant des équipements de protection qui ne répondent pas aux exigences requises [voir aussi info AFMPS du 30/03/20 sur les masques buccaux chirurgicaux]. Utilisez seulement les canaux fiables pour acheter des médicaments et du matériel de protection!

Les professionnels de la santé peuvent orienter les patients vers des "fact checkers", tels que le *fact checker* du journal *Le Monde* (en français), le *fact checker* de la VRT (en néerlandais); le *fact checker* de *Gezondheid en wetenschappen* (en néerlandais), le fact-checker (en anglais) concernant les recommandations alimentaires pour le COVID-19 (KUL). Test-Achats (<https://www.test-achats.be/corona>) donne également des informations destinées aux patients au sujet du COVID-19.

Les professionnels de la santé sont orientés vers le site de **Sciensano**: infos générales et procédures pour les médecins généralistes. La procédure pour les hôpitaux et les spécialistes "Traitement des patients hospitalisés" (dernière version (en anglais) du 31/03/2020) fait systématiquement le point sur les médicaments utilisés à titre expérimental chez les patients COVID-19 hospitalisés gravement malades. Il s'agit surtout de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine (voir également le communiqué du CBIP du 18/03/2020), de l'association lopinavir + ritonavir (voir également le communiqué du CBIP du 23/03/20) et du médicament antiviral expérimental remdesivir (mis à disposition de manière très limitée et pour un usage compassionnel). Ces médicaments n'ont pas de place dans le traitement à domicile des patients COVID-19.

D'autres communiqués concernant le COVID-19 ont été publiés sur notre site Web: concernant les AINS en cas de COVID-19 (communiqué du 16/03/20, complété le 20/03/20); concernant les IECA et les sartans (communiqué du 20/03/20, complété le 31/03/20), concernant l'azithromycine et autres antibiotiques (communiqués du 20/03/20 et 23/03/20), et concernant les corticostéroïdes inhalés et les

Bon à savoir

COVID-19: l'efficacité de l'hydroxychloroquine reste incertaine. Son profil d'innocuité reste une préoccupation importante! [mise à jour du communiqué du 18/03/20: 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 premiers résultats d'études randomisées sur l'hydroxychloroquine (Plaquenil®), menées auprès de patients modérément malades, sont disponibles, mais ils **ne permettent pas encore de se prononcer sur son efficacité**, et le profil d'innocuité reste une préoccupation importante.

- Une première étude chinoise (n = 30) auprès de patients COVID-19 présentant des formes modérées de la maladie ("pas de problèmes respiratoires graves") n'a pas constaté de différence dans le délai de rétablissement [voir l'analyse sur Vidal.fr et dans *La Revue Prescrire*].
- Une deuxième étude chinoise (n = 62), également réalisée chez des patients COVID-19 présentant des formes modérées de la maladie (saturation en oxygène encore > 93%), suggère une amélioration plus rapide de la toux et de la fièvre, sans progression vers une forme grave, chez les patients sous hydroxychloroquine. L'étude présente toutefois des limites méthodologiques importantes (notamment le changement des critères d'évaluation en cours d'étude). Cette étude n'est actuellement disponible qu'en *preprint* (avant le *peer reviewing*) [voir l'analyse sur Vidal.fr et dans *La Revue Prescrire*].
- Dans les deux études, l'hydroxychloroquine à 400 mg par jour a été comparée aux soins courants pendant 5 jours. Les patients gravement malades et les patients souffrant de maladies cardiaques ont été exclus. Il existe peu de données de base sur les patients, notamment en ce qui concerne les traitements concomitants, ce qui peut avoir faussé les résultats.
- La question de savoir si le traitement à l'hydroxychloroquine doit être initié dans un stade précoce de la maladie ou s'il peut encore être utile chez les patients gravement malades, reste sans réponse.
- Actuellement, l'utilisation de l'hydroxychloroquine n'est justifiée qu'en milieu hospitalier, où son efficacité peut être contrôlée (de préférence dans le cadre d'une étude clinique) et où les effets indésirables peuvent être rapidement détectés [voir aussi Sciensano > > Procédure pour les hôpitaux et les spécialistes "Traitement des patients hospitalisés" (dernière version (en anglais) du 31/03/2020), voir aussi Informations plus détaillées].

L'utilisation de l'hydroxychloroquine pose **d'importants problèmes d'innocuité**. Des cas de toxicité cardiaque après automédication à l'hydroxychloroquine dans le cadre du COVID-19 ont déjà été identifiés en France (cliquez [ici](#)).

Il faut être vigilant quant à:

- un allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes, surtout en présence de facteurs de risque (hypokaliémie p.ex.) ou en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT (p.ex. azithromycine et autres macrolides [voir Répertoire Intro.6.2.2.];
- un risque d'hypoglycémie en cas d'association à l'insuline et autres médicaments hypoglycémifiants;
- un abaissement du seuil de convulsion.
- La prudence est de mise en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) [voir Répertoire Intro.6.2.11.].

Notre communiqué "Bon à savoir" du 18/03/20:

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 la pandémie 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 la pandémie 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.*
- **[Mise à jour du 02/04/20:]** La procédure pour les **hôpitaux** et les **spécialistes** "Traitement des patients hospitalisés" (version (anglaise) du 31/03/2020) [Sciensano] mentionne : "... At this moment , any of these drug candidates should ONLY be evaluated in clinical trials (see below) and ideally in a coordinated way in Belgium..." et "... Chloroquine and hydroxychloroquine inhibit replication of SARS-CoV-2 in vitro. Chloroquine inhibits the virus at concentrations (EC50 = 1.13 µM, equivalent to 360 ng/mL) that cannot be achieved in human plasma [7], but possibly in the intracellular compartment." 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 [15]. It has also a better safety profile than chloroquine (larger therapeutic window). 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: déclaration de l'International Society of Drug Bulletins: dans la recherche urgente de médicaments et de vaccins contre le COVID-19, les principes de la pharmacothérapie rationnelle ne doivent pas être oubliés

L'*International Society of Drug Bulletins* (ISDB), une organisation dont le CBIP est membre, a publié une déclaration le 4 avril sur son site Web "*COVID-19 and the quest for drugs and vaccines: Statement from the International Society of Drug Bulletins*".

L'ISDB confirme et souligne que seules des études rigoureusement randomisées, avec des protocoles stricts et une collecte de données correcte, peuvent nous donner une réponse concluante sur l'efficacité des médicaments actuellement utilisés à titre expérimental dans le cadre du COVID-19, et leur profil d'innocuité doit faire l'objet d'un suivi continu. Dans la recherche urgente de médicaments et de vaccins contre le COVID-19, les principes de la pharmacothérapie rationnelle ne doivent pas être oubliés. Dans des situations de crise, il est possible d'utiliser des médicaments de manière expérimentale sur une base purement théorique ou sur la base d'études *in vitro* ou d'études chez l'animal, mais uniquement dans le cadre d'études bien conçues. Des études randomisées sont nécessaires avant que ces médicaments puissent être utilisés à plus grande échelle.

Bon à savoir

COVID-19: site Web regroupant les interactions avec les médicaments utilisés à titre expérimental chez les patients hospitalisés atteints du COVID-19

Le site Web <https://www.covid19-druginteractions.org/> regroupe toutes les interactions possibles avec les médicaments utilisés à titre expérimental chez les patients hospitalisés atteints du COVID-19. À noter toutefois que les interactions mentionnées reposent souvent sur des données théoriques ou *in vitro*.

Bon à savoir

COVID-19: quelques points importants liés à la co-médication chez les patients hospitalisés traités à l'hydroxychloroquine

Dans notre communiqué "Bon à savoir" du 18/03/20, avec mise à jour du 03/04/20, un certain nombre de points importants avaient déjà été signalés concernant l'utilisation de l'hydroxychloroquine (HCQ). Le Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde [2020;164: 16-21] mentionne encore quelques points importants concernant la co-médication chez les patients recevant de l'HCQ durant cette pandémie de COVID-19.

- Attention à l'association d'HCQ avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT (voir Répertoire, Intro.6.2.2.).
- Les antiacides réduisent la résorption de l'HCQ, passer éventuellement à un IPP.
- La pioglitazone, les gliflozines et les sulfamides hypoglycémisants peuvent provoquer une hypoglycémie lorsqu'ils sont associés avec l'HCQ. Chez les patients diabétiques atteints du COVID-19 gravement malades, il est généralement préférable d'administrer de l'insuline de façon intermittente pour atteindre le taux de glucose souhaité.
- Les concentrations plasmatiques des AOD et de la digoxine peuvent augmenter en cas d'association à l'HCQ qui s'avère in vitro un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). La prudence est recommandée lors de toute administration concomitante de médicaments substrats de la P-gp, en particulier ceux qui ont une marge thérapeutique-toxique étroite, tels que les AOD et la digoxine [voir aussi Tableau Id dans le Répertoire].
- L'association d'immunosuppresseurs avec l'HCQ peut entraîner des risques supplémentaires. L'HCQ est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de la ciclosporine, du tacrolimus et du sirolimus (tous trois substrats de la P-gp) et d'accroître la toxicité hématologique de l'azathioprine ou de l'adalimumab.

Bon à savoir

COVID-19 et hydroxychloroquine: rapports faisant état d'effets indésirables très graves, et toujours pas de preuve d'efficacité

Rapports faisant état d'effets indésirables très graves

L'ANSM et l'AFMPS signalent des effets indésirables graves avec l'hydroxychloroquine (HCQ) utilisée dans le cadre du COVID-19.

- L'ANSM, agence française des médicaments, fait état de **43 cas d'effets indésirables cardiaques** avec l'HCQ, seule ou en association (notamment avec l'azithromycine): 7 cas de mort subite (dont 3 "récupérés" par choc électrique externe), une dizaine de troubles du rythme électrocardiographiques ou symptômes cardiaques les évoquant comme des syncopes, et des troubles de la conduction dont allongement de l'intervalle QT, d'évolution favorable après arrêt du traitement. Presque tous les cas ont été signalés dans un contexte hospitalier.
- L'AFMPS, agence belge des médicaments, fait état d'un **cas d'hémolyse** lors d'un traitement par HCQ chez un patient hospitalisé qui s'avérait déficient en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) après un examen biologique. La prudence est particulièrement recommandée en cas d'utilisation d'HCQ chez des patients présentant un déficit prononcé en G6PD. L'incidence du déficit en G6PD est surtout élevée chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne (8%, allant de 3 à 23%), alors qu'elle est beaucoup plus faible parmi les populations autochtones des pays d'Europe du Nord (0,1%) [voir le Répertoire, Intro.6.2.11].

Il s'agit ici de notifications spontanées d'effets indésirables, avec les limites qu'on leur connaît et qui rendent impossible l'évaluation de la causalité, et la sous-notification est presque certaine. Ces signaux renforcent les mises en garde concernant l'utilisation de l'HCQ dans le cadre du COVID-19: voir nos communiqués "Bon à savoir" "Quelques points importants liés à la co-médication chez les patients hospitalisés traités à l'hydroxychloroquine" (07/04/20) et "L'efficacité de l'hydroxychloroquine reste incertaine. Son profil d'innocuité reste une préoccupation importante!" (03/04/20).

Un point important auquel il convient de faire attention en utilisant l'HCQ, c'est son élimination très lente de l'organisme (demi-vie allant jusqu'à 14 jours selon le RCP de Plaquenil®, voire jusqu'à 2 mois selon d'autres sources). Dans tous les cas, le patient doit encore être suivi pendant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement, notamment en ce qui concerne la toxicité cardiaque (risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes, soyez vigilant chez les patients présentant des facteurs de risque (voir Répertoire, Intro.6.2.2.)). Les interactions peuvent se produire jusqu'à plusieurs semaines après l'arrêt du traitement par HCQ. La prudence est particulièrement recommandée avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT (tels que l'azithromycine) et certains antidiabétiques. Un ajustement de la dose des substrats de la P-gp ayant une marge thérapeutique-toxique étroite (notamment les AOD, la digoxine, la ciclosporine, le tacrolimus et le sirolimus) peut également être

Toujours pas de preuve d'efficacité de l'HCQ

L'efficacité de l'HCQ dans le COVID-19 n'a toujours **pas** été étayée par des études contrôlées. Seules des données non contrôlées sont disponibles: une nouvelle étude¹ – du même groupe de recherche français (Gautret et al.) que la première étude pilote² (avec discussion dans *Minerva*) – décrit une cohorte plus large (sans groupe témoin), avec de bons résultats. D'autres investigateurs³ ont tenté de reproduire les résultats de la première étude de Gautret et al. avec l'HCQ et l'azithromycine (également de manière non contrôlée), mais ils rapportent des résultats très décevants. Et dans le *NEJM Journal Watch* (15/04/20), il est fait référence à une analyse de dossiers médicaux de patients COVID-19 nécessitant une oxygénothérapie, qui ne révèle aucune différence en ce qui concerne l'incidence d'admission en soins intensifs ou de décès entre les patients ayant reçu de l'HCQ (n = 84) et les patients n'ayant pas reçu d'HCQ (n = 97). Plusieurs études contrôlées ont été lancées dans le monde entier. **Par conséquent, la recommandation reste inchangée, à savoir que dans le cadre du COVID-19, l'HCQ ne peut actuellement être initiée qu'en milieu hospitalier, dans les conditions décrites par Sciensano (voir Procédure pour les hôpitaux et les**

spécialistes "Traitement des patients hospitalisés" (version la plus récente (en anglais) du 07/04/2020) [Sciensano].

La nécessité et l'importance d'études contrôlées sont fortement soulignées dans un éditorial du NEJM ⁴, qui rappelle les risques que peut représenter le manque de telles études et les résultats décevants qui avaient été obtenus précédemment avec d'autres traitements, eux aussi insuffisamment étayés, dans le cadre de la grippe H1N1.

Sources spécifiques

1. Gautret P, Lagier JC et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Medicine and Infectious disease*, online 11/04/20 (<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>)
2. Gautret P, Lagier JC et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20 (doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949), avec discussion dans *Minerva* (Analyse brève, avril 2020)
3. Molina JM, Delaugerre C et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Médecine et maladies infectieuses*, online 30/03/20 (<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>)
4. Rome BN et Avorn J. Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic. *NEJM* April 14 2020 (doi: 10.1056/NEJMp2009457)

Bon à savoir

COVID-19: pas de place pour l'azithromycine dans le traitement du COVID-19, que ce soit en première ligne ou à l'hôpital

Des lecteurs continuent à interroger la rédaction du CBIP pour savoir s'il y a une place pour l'azithromycine dans le traitement du COVID-19. **La réponse est clairement négative: l'azithromycine n'a pas d'efficacité prouvée dans le COVID-19, et son association avec l'hydroxychloroquine et autres médicaments allongeant l'intervalle QT augmente le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes** [voir aussi nos communiqués "Bon à savoir" sur le COVID-19 et l'hydroxychloroquine du 18 mars (mis à jour le 03/04/20) et du 07/04/20].

Sciensano mentionne dans sa Procédure pour les hôpitaux et les spécialistes "Traitement des patients hospitalisés" (version la plus récente (en anglais) du 07/04/2020): "*NB: there is no sufficient evidence about activity of azithromycin and therefore no reason to associate this antibiotic to the hydroxychloroquine treatment at this moment.*"

Il n'y a donc pas de place pour l'azithromycine dans le COVID-19, ni en première ligne ni en contexte hospitalier. Sachant que la maladie évolue de manière bénigne chez plus de 80 % des personnes infectées, les impressions cliniques d'un effet bénéfique du médicament sont vraiment trop peu fiables pour être prises en compte dans son positionnement.

Communiqués "Bon à savoir" publiés précédemment sur l'azithromycine: "Ne pas prescrire d'azithromycine pour le traitement à domicile des patients COVID-19" (20/03/20) et "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" (23/03/20).

Bon à savoir

COVID-19 et hydroxychloroquine: première étude randomisée négative et à nouveau des données sur les risques cardiaques

La première étude randomisée avec l'HCQ est négative

Nous avons déjà communiqué dans notre BâS du 16/04/20 les résultats de quelques études non randomisées sur l'hydroxychloroquine (HCQ). Voici une première étude randomisée, menée en Chine auprès de 150 patients hospitalisés atteints d'une forme légère à modérément sévère de COVID-19 (2 patients seulement présentaient une forme sévère de COVID-19)¹. **L'ajout d'HCQ au "traitement standard" ne se révélait pas plus efficace que le "traitement standard" à lui seul, en termes de clairance virale après 28 jours (critère d'évaluation primaire, mesuré par le test de RT-PCR): 85% (groupe HCQ) contre 81% (groupe témoin). Les effets indésirables (diarrhée surtout) étaient plus fréquents dans le groupe HCQ (30% contre 9%).** L'effet sur le critère d'évaluation primaire ne dépendait pas du moment d'initiation du traitement par HCQ (≤ 7 jours après l'apparition des premiers symptômes ou > 7 jours après) ni de l'administration d'un traitement antiviral. Globalement, l'HCQ n'avait pas d'effet sur les symptômes après 28 jours (critère d'évaluation secondaire). Un effet positif sur les symptômes a été rapporté dans un sous-groupe de patients, mais une telle analyse de sous-groupe d'un critère d'évaluation secondaire ne permet pas de tirer des conclusions. L'HCQ était administrée à fortes doses : 1,2 g par jour pendant les trois premiers jours, puis 800 mg par jour, sur une période de traitement de 2 semaines au total (patients atteints de la forme légère de COVID-19) ou de 3 semaines (patients atteints d'une forme plus sévère de COVID-19). Plusieurs patients prenaient d'autres médicaments expérimentaux (p.ex. lopinavir + ritonavir) dans le cadre du "traitement standard", mais la publication ne fournit pas de détails à ce sujet. Cette étude laisse de nombreuses questions sans réponse (p.ex., l'HCQ a-t-elle un effet sur des critères d'évaluation cliniques tels que la progression vers une forme sévère de COVID-19 ou la mortalité?) Dans les commentaires sur cette étude, certains se demandent si le zinc n'aurait pas dû être associé à l'HCQ? Voir à ce sujet le communiqué "Bon à savoir" sur le zinc (23/04/20).

Deux études fournissent des données inquiétantes sur l'allongement de l'intervalle QT

Nous avons déjà signalé les risques cardiaques liés à l'HCQ dans notre BâS du 16/04/20. **Voici deux études non randomisées^{2,3} menées auprès de patients COVID-19, qui fournissent des données inquiétantes concernant l'effet de l'HCQ et de l'HCQ + azithromycine sur l'intervalle QT.**

- Dans l'étude² mentionnée dans notre BâS du 16 avril (référence *NEJM J Watch* 15/04/20), 84 patients traités par HCQ ont été soumis à un ECG au moment de leur admission et après 3 à 5 jours. Chez 8 patients, le traitement par HCQ a été arrêté en raison d'un allongement de l'intervalle QT: chez 7 patients, l'intervalle QTc s'était allongé de plus de 60 msec (1 patient avait un QTc > 500 msec). On n'a pas observé de torsades de pointes. Un patient a développé un bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er} degré deux jours après avoir commencé le traitement par HCQ.
- Dans une cohorte de 84 patients traités avec l'association HCQ + azithromycine³, 11% des patients ont présenté un QTc > 500 msec (mesuré en moyenne 3,5 jours après le début du traitement par HCQ). On n'a pas observé de torsades de pointes. Le développement d'une insuffisance rénale aiguë était prédictif de l'apparition d'un QTc de > 500 msec. Étrangement, la valeur de base de l'intervalle QTc (c'est-à-dire la valeur avant l'initiation du traitement par HCQ + azithromycine) n'était pas prédictive, et ceci doit certainement faire l'objet d'un suivi.
- On admet que le risque de torsades de pointes est significatif lorsque l'intervalle QTc dépasse 500 msec, bien qu'il n'y ait pas de valeur seuil en dessous de laquelle le risque serait absent [voir aussi le Répertoire Intro.6.2.2. et les Folia de novembre 2012].

Conclusion

La recommandation reste inchangée, à savoir que dans le cadre du COVID-19, l'HCQ n'a actuellement une place qu'en milieu hospitalier, dans les conditions décrites par Sciensano (voir Procédure pour les hôpitaux et les spécialistes "Traitement des patients hospitalisés" (version la plus récente (en anglais)

du 07/04/2020) [Sciensano]. Il n'y a pas de place pour l'azithromcyine dans le COVID-19, ni en première ligne ni en milieu hospitalier, sauf à des fins de recherche [voir aussi BâS 16/04/20].

Sources spécifiques

1. Tang W, Cao Z et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>. Via <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1> (pas encore examiné par des pairs ou publié dans une revue). Voir aussi la discussion dans La Revue Prescrire.
2. Mahevas M, Tran V-T et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699>. Via <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060699v1> (pas encore examiné par des pairs ou publié dans une revue). Voir aussi la discussion dans La Revue Prescrire.
3. Chorin E, Dai M et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin (pas encore examiné par des pairs ou publié dans une revue). doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050>. Via <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20047050v1>. Voir aussi la discussion dans La Revue Prescrire.

Bon à savoir

COVID-19: le zinc est-il utile dans le COVID-19 (associé ou non à l'hydroxychloroquine)? Il n'y a aucune preuve clinique.

De nombreux sites font état d'un possible effet positif du zinc sur le COVID-19. Sur quoi se fonde cette assertion?

- Certaines études suggèrent un effet limité du zinc sur les symptômes du rhume banal qui est notamment causé par des coronavirus. Dans les Folia d'octobre 2011 et d'octobre 2012, nous concluons à ce sujet que le zinc est susceptible de réduire la durée et la sévérité des symptômes du rhume banal, mais que les études sont trop hétérogènes pour formuler une recommandation. Cette conclusion était basée sur une *Cochrane review* qui a été retirée en 2015 en raison de problèmes de traitement des données, et sur une méta-analyse du CMAJ (2012). Une étude récente (randomisée et en double aveugle, voir *BMJ Open*) ne révèle aucun bénéfice du zinc sur les symptômes du rhume banal. Impossible donc de se prononcer à ce sujet pour l'instant, et l'extrapolation aux tableaux cliniques du COVID-19 est donc tout à fait hypothétique.
- Des données *in vitro* suggèrent que le zinc pourrait inhiber la réplication d'un autre coronavirus (SARS-CoV, responsable du SRAS) (*Plos Pathogens*, 2010). Comme le soulignent également d'autres chercheurs, l'activité *in vitro* ne garantit aucunement l'activité *in vivo* (Quelle est la dose obtenue *in vivo*? L'effet est-il temporaire ou persistant? Existe-t-il des mécanismes inhibiteurs *in vivo*? ...).
- **L'association du zinc avec l'hydroxychloroquine (HCQ) suscite également beaucoup d'intérêt. Des données *in vitro* suggèrent que l'HCQ est un ionophore du zinc** (*Plos One* 2014), c'est-à-dire que l'HCQ faciliterait le transport du zinc dans la cellule. Certains suggèrent donc que l'HCQ devrait être prise avec du zinc chez les patients COVID-19 [voir notre BâS du 22/04/20]. Il s'agit là d'un concept purement théorique / *in vitro*, et à nouveau, il n'existe aucune preuve clinique étayant l'efficacité de cette association dans le COVID-19.

Conclusion

Il n'existe actuellement aucune preuve clinique d'un quelconque effet du zinc, seul ou en association à l'HCQ, contre le SARS-CoV2 (responsable du COVID-19). Il n'est pas possible de déduire des effets *in vivo*, et encore moins des effets sur le virus SARS-CoV2, à partir des éventuels effets *in vitro* sur d'autres virus. En ce qui concerne les données actuelles étayant l'utilisation de l'HCQ dans le COVID-19, voir notre BâS du 22/04/20.

Bon à savoir

Ramadan (également pendant la pandémie de Covid-19)

À partir du 24 avril 2020, les musulmans entament le ramadan annuel, un mois de jeûne du lever au coucher du soleil. Bien que les personnes malades soient exemptées de jeûne, elles choisiront néanmoins souvent de jeûner par conviction religieuse. Le jeûne peut poser des problèmes chez les personnes qui prennent des médicaments dont la marge thérapeutique-toxique est étroite, ou des médicaments nécessitant plusieurs prises par jour, ainsi que chez les patients diabétiques. Il peut être nécessaire de réévaluer et d'adapter les schémas posologiques avant le début du ramadan. Nous renvoyons à quelques sources utiles:

- Concernant le ramadan et le diabète: voir les Folia d'avril 2016 et le site Web "Nederlandse diabetes federatie" (NL), notamment "*Adviezen voor behandelaars*" (édition 2020) et "*Medicatiekaart*" (édition 2020).
- Autres articles des Folia sur le ramadan: Folia de septembre 2006, de juillet 2008 et de juillet 2009.
- Ramadan et COVID-19: "*Richtlijnen ramadan in tijden van coronad*" (<https://netwerkislamexperten.be/2020/04/richtlijnen-ramadan-in-tijden-van-corona/>, NL) et <https://www.embnet.be/fr/un-mois-de-ramadan-sous-le-signe-de-la-sagesse-de-la-patience-et-de-la-solidarite> (communiqué 15 avril).

Sevrage progressif des antipsychotiques en cas de démence

Les personnes atteintes de démence présentent souvent des troubles du comportement, tels que le fait de crier, d'être agité ou de réagir de façon agressive. *Ces troubles sont communément appelés "symptômes comportementaux et psychologiques de la démence" ou SCPD (Behavioral and psychological symptoms of dementia - BPSD).*

Pour traiter les troubles du comportement, on a souvent recours aux antipsychotiques. Les antipsychotiques ont toutefois une efficacité limitée dans cette indication et peuvent être associés à divers effets indésirables, tels que des symptômes extrapyramidaux, des troubles métaboliques et cognitifs et un risque accru d'AVC et de décès.

Les guides de pratique clinique concernant la démence recommandent de limiter autant que possible la durée du traitement antipsychotique en cas de troubles comportementaux et de l'arrêter après maximum 3 mois.

Une *Cochrane Review* a évalué le taux de réussite du sevrage progressif des antipsychotiques chez des personnes âgées atteintes de démence. La *Cochrane Review* conclut que les antipsychotiques peuvent être arrêtés progressivement de manière sûre chez la plupart des personnes âgées atteintes de démence, sans que les SCPD ne s'aggravent. Chez les personnes âgées présentant des troubles plus sévères, le risque de récurrence est probablement plus grand.

Il est préférable de réaliser le sevrage sur plusieurs semaines. Le plan par étapes "Déprescription" du "Formulaire de soins aux personnes âgées" peut vous guider.

Les troubles du comportement ou SCPD sont fréquents chez les personnes âgées atteintes de démence. Il existe peu de preuves de l'efficacité des antipsychotiques dans les SCPD, bien qu'ils soient souvent utilisés dans cette indication. Selon une étude de prévalence dans les maisons de repos et de soins (MRS) belges¹, un résident sur trois prend des antipsychotiques, la principale indication étant l'agressivité dans la démence.

Les antipsychotiques entraînent souvent des effets secondaires extrapyramidaux, métaboliques et cognitifs, et sont associés à un risque accru d'effets indésirables graves tels que des AVC et des décès.

Une *Cochrane Review*^{2,3} (10 RCT, 632 patients) a évalué l'efficacité et l'innocuité du sevrage progressif des antipsychotiques chez des personnes âgées (65 ans et plus) atteintes de démence. La durée du suivi dans les études de sevrage progressif variait entre 4 semaines et 12 mois. Aussi bien l'arrêt brutal que le sevrage progressif des antipsychotiques ont été étudiés. La *Cochrane Review* a utilisé les critères d'évaluation primaires suivants: le nombre de patients terminant l'étude sans aggravation ni récurrence des SCPD, la sévérité des SCPD, les symptômes de sevrage et les effets indésirables.

Effacité

Aucune étude n'ayant précisé combien de patients avaient terminé l'étude sans aggravation ni récurrence de leurs SCPD, les auteurs ont comparé le nombre de patients ayant abandonné prématurément l'étude dans le groupe sevré et dans le groupe ayant poursuivi son traitement antipsychotique. La différence entre ces deux groupes en termes de récurrence est généralement minime voire absente (données disponibles dans 7 études, 446 patients). Deux études ont toutefois constaté un plus grand taux de récurrence dans le groupe intervention (sevrage des antipsychotiques) que dans le groupe témoin (poursuite du traitement antipsychotique):

- Dans la première étude⁴, le nombre de participants abandonnant l'étude en raison d'une aggravation des symptômes était plus grand dans le groupe intervention (augmentation du score de l'inventaire neuropsychiatrique ou NPI après 4 et 8 mois de suivi). Ceci pourrait s'expliquer par la sélection des patients: seuls les patients agités ou agressifs qui avaient déjà montré une réaction favorable aux antipsychotiques ont été inclus.
- Dans la seconde étude⁵, le taux de récurrence des symptômes après le sevrage est plus élevé dans le

sous-groupe de personnes présentant des SCPD plus prononcés (NPI > 14) au début de l'étude.

Deux études (265 patients, durée des études: 3 mois) peuvent être regroupées pour le critère d'évaluation SCPD (mesuré à l'aide du NPI). Il n'y a pas de différence significative entre le groupe sevré et le groupe poursuivant son traitement antipsychotique.

Innocuité

Bien que les études n'aient pas toutes rapporté aussi systématiquement les effets indésirables, les données disponibles semblent rassurantes. Aucune étude ne rapporte des symptômes de sevrage lors de l'arrêt progressif des antipsychotiques.

Commentaire du CBIP

Les preuves concernant l'intérêt des antipsychotiques dans les SCPD sont limitées. Un risque plus élevé d'effets indésirables et de décès doit être mis en balance avec un bénéfice éventuel des antipsychotiques sur les troubles du comportement. La *Cochrane Review* conclut que les antipsychotiques peuvent être arrêtés progressivement de manière sûre chez la plupart des personnes âgées atteintes de démence, sans aggraver les SCPD. Chez les patients dont les symptômes sont plus sévères, le risque de récurrence est probablement plus grand. Il n'est pas clair s'il faut privilégier l'arrêt brutal ou l'arrêt progressif des antipsychotiques. Pour des raisons de sécurité, on opte pour un sevrage progressif sur plusieurs semaines (pour vous guider, voir le plan par étapes "Déprescription" proposé dans le "Formulaire de soins aux personnes âgées").

Des actions doivent être menées dans plusieurs domaines (notamment non pharmacologiques) pour réduire l'utilisation prolongée des antipsychotiques chez les personnes âgées atteintes de démence. Le plan par étapes "Troubles du comportement" du "Formulaire de soins aux personnes âgées" ainsi que le e-learning du CBIP peuvent être utiles à cet égard.

Sources spécifiques

- 1 Azermai M, Elseviers M, Petrovic M, et al. Geriatric drug utilisation of psychotropics in Belgian nursing homes. *Human Psychopharmacology* 2011;26:12-20.
- 2 Van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel ML, De Sutter AIM, Vander Stichele R, Declercq T, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD007726. DOI: 10.1002/14651858.CD007726.pub3
- 3 Van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel ML et al. Discontinuation of long-term antipsychotic drug use for behavioral and psychological symptoms in older adults aged 65 years and older with dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:1009-14.
- 4 Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, Andrews HF, Sultzer DL, de la Pena D, et al. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 2012;367:1497-507.
- 5 Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2009;8:151-7.

Nouveau type d'e-learning dans notre Auditorium: le Folia Quiz.

Sur notre Auditorium, la plateforme d'apprentissage en ligne du CBIP, vous pouvez désormais également renforcer votre connaissance des Folia: après avoir lu des articles spécifiques des Folia, vous pouvez tester vos connaissances au moyen d'un quiz. Ces formations en ligne sont gratuites. Si vous réussissez, vous recevez des points d'accréditation en tant que médecin ou pharmacien. Après une simple inscription, vous avez accès à tous les modules.

Un nouveau Folia Quiz sera publié plusieurs fois par an.

Le premier Folia Quiz est basé sur l'article "Le point sur l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes", paru dans les Folia de décembre 2019. Durée totale: 30 minutes. La demande d'accréditation est en cours pour les médecins; pour les pharmaciens d'officine, l'accréditation a déjà été approuvée.

Nouvelle série de formations en ligne dans notre Auditorium: Médicaments chez la personne âgée.

À partir du 11 mai, 3 nouveaux e-learning sur les "Médicaments chez la personne âgée" paraîtront dans l'Auditorium, notre plateforme d'e-learning.

Ces formations en ligne sont gratuites. Après une simple inscription, vous avez accès à tous les modules. L'accréditation est approuvée pour les pharmaciens d'officine, et en cours de demande pour les médecins.

Les modules suivants seront publiés:

- **Revue de la médication (module XL: 1 heure)**

Il n'est pas rare qu'un patient âgé prenne 10 médicaments ou plus. Il nous arrive à tous de nous poser des questions sur l'utilité et l'innocuité d'une telle polymédication. Devrait-on envisager dans certains cas d'arrêter un médicament, de le remplacer par un autre ou d'en réduire la dose? Ou aurions-nous au contraire oublié un médicament important? Une revue de la médication vous permet de vérifier tout cela de manière structurée.

- Découvrez les différentes étapes d'une revue de la médication : anamnèse pharmacothérapeutique - analyse de la médication - concertation interdisciplinaire - planification et suivi. Exercez-vous grâce à quelques études de cas.
- Des liens utiles et des documents téléchargeables sont disponibles pour vous lancer dans la pratique.

- **Déprescription (30 minutes)**

Avec l'âge, certains médicaments finissent par présenter plus d'inconvénients que d'avantages. Comment reconnaître ces médicaments? Et comment les arrêter ou les réduire progressivement en toute sécurité?

- Penchez-vous sur quelques cas de sevrage progressif impliquant divers médicaments. Les études de cas sont complétées par des principes généraux de déprescription et des conseils pour la pratique.
- Des liens utiles et des documents téléchargeables sont disponibles pour démarrer dans la pratique.

- **Bon usage des médicaments chez la personne âgée (module XL: 1 heure)**

Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets indésirables. Elles sont également plus susceptibles de présenter d'autres problèmes liés aux médicaments, tels que des erreurs de posologie, des problèmes liés à l'utilisation du médicament, ... Découvrez dans cet e-learning des principes utiles pour l'usage rationnel des médicaments chez la personne âgée.

- Exercez-vous à initier et à arrêter des médicaments, reconnaissez les effets indésirables spécifiques, soyez conscient des interactions, apprenez-en plus sur les réductions de doses et l'observance thérapeutique.
- Cet e-learning s'appuie sur des cas cliniques, illustrés par des séquences d'images animées et complétés par des conseils pour la pratique.

Informations récentes avril 2020

Nouveautés en médecine spécialisée

- rivaroxaban 2,5 mg

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- aténolol + nifédipine
- Tilia sylvestris
- budésonide à usage nasal

Nouvelles indications

- ranibizumab
- ustékinumab

Autres modifications

- acétate d'ulipristal 5 mg: retrait temporaire
- médicaments contre l'asthme et la BPCO: changements dans le remboursement
- contraception: changements dans l'intervention supplémentaire
- programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

▼: 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

rivaroxaban (Xarelto®)

Depuis avril 2020, le rivaroxaban (Xarelto®, chapitre 2.1.2.1.2) à faible dose (2,5 mg) est disponible en Belgique. En association avec l'acide acétylsalicylique, il a comme nouvelle indication la prévention des événements athérotrombotiques chez l'adulte présentant une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique symptomatique à haut risque d'événements ischémiques. Le CBIP ne voit actuellement aucune place pour l'ajout systématique du rivaroxaban dans cette indication. Chez certains patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé, ce traitement combiné peut présenter un avantage [voir Bon à Savoir sur notre site web]. L'INAMI ne rembourse (catégorie B, contrôle a priori) que les patients atteints de coronaropathie et à haut risque cardio-vasculaire, mais pas les patients atteints uniquement d'artériopathie périphérique.

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

aténolol 50 mg + nifédipine 20 mg (Tenif®)

L'association aténolol 50 mg + nifédipine 20 mg (Tenif®, chapitre 1.1.4.), utilisée dans le traitement de l'hypertension et de l'angor stable, est retirée du marché.

Pour l'indication "hypertension", il existe encore une association fixe d'un autre β -bloquant et d'un autre antagoniste du calcium, dosés dans des proportions différentes. De nombreuses autres associations fixes d'antihypertenseurs sont également disponibles lorsqu'un traitement combiné pour l'hypertension semble nécessaire.

Pour l'indication "angor stable", il n'y a plus d'association fixe d'un β -bloquant et d'un antagoniste du calcium.

Tilia sylvestris (Vibtil®)

La spécialité à base de **Tilia sylvestris** (Vibtil®, chapitre 3.3.2.), utilisée comme cholagogue, est retirée du marché. Il n'y a plus de spécialité à base d'aubier de tilleul. Il n'existe pas de preuves suffisantes quant à l'efficacité de ce produit ; son utilisation reposait sur "l'usage traditionnel".

budésonide à usage nasal (Rhinocort®)

Le **budésonide à usage nasal (Rhinocort®**, chapitre 17.3.2.3.2.) est retiré du marché. D'autres corticostéroïdes à usage nasal sont disponibles pour le traitement de la rhinite allergique et de la rhinite vasomotrice à éosinophiles.

Nouvelles indications

ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab (Lucentis® ▼, chapitre 16.10.1) a reçu deux nouvelles indications: il peut maintenant aussi être utilisé pour le traitement de "la rétinopathie diabétique proliférante" et de "la rétinopathie du prématuré avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+), zone II (stade 3+) ou la AP-RP (forme agressive postérieure de la rétinopathie du prématuré)" (voir RCP).

ustékinumab (Stelara®)

L'ustékinumab (chapitre 12.3.2.2.) a reçu une nouvelle indication; il peut maintenant aussi être utilisé pour le traitement de "la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un agent biologique, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements" (voir RCP).

Autres modifications

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

L'acétate d'ulipristal 5 mg (Esmya®, chapitre 5.3.8.), indiqué dans le traitement séquentiel ou préopératoire des fibromes utérins, est temporairement retiré du marché, pendant toute la durée de réévaluation de sa balance bénéfice/risque par l'EMA [voir Folia d'avril 2020]. Cette réévaluation ne concerne pas l'acétate d'ulipristal 30 mg (EllaOne®), utilisé comme contraceptif d'urgence. EllaOne® reste donc disponible.

Remboursement des médicaments contre l'asthme et la BPCO

Depuis le 1^{er} avril 2020, les médicaments utilisés dans l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sont remboursables sur simple prescription du médecin traitant (chapitre I) à l'exception des anticorps monoclonaux. Pour ces derniers, une autorisation préalable du médecin conseil de la mutualité reste nécessaire (chapitre IV), mais les conditions de remboursement sont également assouplies. En outre, le prix de certains médicaments contre l'asthme et la BPCO est diminué. Plus d'informations sur le site de l'INAMI.

Intervention supplémentaire pour la contraception jusqu'à 24 ans inclus

Depuis le 1^{er} avril 2020, l'intervention supplémentaire sur le prix de certains contraceptifs est étendue aux femmes jusqu'à 24 ans inclus (avant, 20 ans inclus). Cette mesure vise à éviter les grossesses non désirées en améliorant l'accès aux moyens de contraception. Pour la pilule du lendemain, cette intervention supplémentaire s'appliquera pour toutes les femmes, sans limite d'âge. Plus d'informations sur le site de l'INAMI.

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

- Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.
- Le frémnezumab (Ajovy®), non encore commercialisé, ainsi que l'atézolizumab (Tecentriq® ▼▼, chapitre 13.3.1.) et l'association trifluridine + tipiracil (Lonsurf® ▼, chapitre 13.1.2.4.), 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 givosiran (Givlaari®), non encore commercialisé, a été approuvé 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 (Ajovy®, Tecentriq®, Lonsurf®, Givlaari®).

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

ISRS et ISRN en fin de grossesse: risque d'hémorragie de délivrance

Suite à l'ajout du risque d'hémorragie de délivrance dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de duloxétine au Canada, *La Revue Prescrire*¹ a récemment attiré l'attention sur ce risque. Ce risque hémorragique avec la duloxétine, également constaté dans une étude de cohorte publiée dans *BMJ Open*², n'est pas spécifique à cet antidépresseur mais est décrit pour tous les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS: (es)citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN: duloxétine, venlafaxine) lorsqu'ils sont utilisés en fin de grossesse. Une étude de 2014 a estimé le risque d'hémorragie de la délivrance lié à la prise d'un ISRS ou d'un ISRN en fin de grossesse, à 1 hémorragie pour 80 femmes exposées.

Le risque de thrombocytopénie et d'hémorragie, surtout au niveau de la peau et des muqueuses (e.a. au niveau gastro-intestinal) est bien connu avec les ISRS et ISRN. Cet effet s'explique par l'inhibition de la recapture de sérotonine au niveau des plaquettes, ce qui entraîne une libération moindre de sérotonine, nécessaire à l'agrégation plaquettaire [voir *Folia* avril 2005]. Le risque d'hémorragie au moment de l'accouchement n'est donc pas un effet indésirable inattendu.

Ce risque hémorragique vient s'ajouter aux risques pour le nouveau-né en cas d'utilisation d'ISRS et ISRN en fin de grossesse, notamment problèmes respiratoires, difficultés à téter, convulsions, pleurs persistants, rigidité musculaire, et pour la paroxétine, effets anticholinergiques [voir aussi Répertoire, chapitre 10.3.].

Le CBIP est d'avis qu'il convient d'éviter autant que possible l'utilisation d'antidépresseurs pendant toute la durée de la grossesse. Cependant, le fait de ne pas traiter des symptômes dépressifs sévères pendant la grossesse peut avoir des effets néfastes chez la mère et chez l'enfant. La prise en charge de la dépression chez une femme enceinte doit donc se faire en concertation avec la patiente et en tenant compte de la sévérité des symptômes et des options thérapeutiques non médicamenteuses. Bien qu'on ne dispose pas de données, un tel risque de saignement ne peut être exclu pour la vortioxétine, un antidépresseur introduit récemment ayant aussi des propriétés sérotoninergiques [voir Répertoire, chapitre 10.3.5.].

Sources spécifiques

1 Duloxétine: hémorragies de la délivrance. *La Revue Prescrire* 2020; 40: 111

2 Huybrechts KF, Bateman BT, Pawar A et al. Maternal and fetal outcomes following exposure to duloxetine in pregnancy: cohort study *BMJ* 2020;368:m237 (open access) (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m237>)

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.