

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FÉVRIER 2021

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

### BON À SAVOIR

Utilisation des gliflozines en cas d'insuffisance cardiaque ou d'atteinte rénale en dehors du diabète

Trois études récemment publiées ont montré un bénéfice des gliflozines par rapport au placebo sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires et rénales chez des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite d'une part, et chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique d'autre part, en présence ou non de diabète. Des recherches plus approfondies sont nécessaires pour déterminer la place des gliflozines dans ces indications chez les patients non diabétiques.

Traitement hormonal substitutif : confirmation d'un faible risque accru de cancer du sein par une étude cas-témoins sur un échantillon

Les résultats d'une étude cas-témoins sur un échantillon (*nested case control*) sur le traitement hormonal substitutif chez les femmes ménopausées confirment un risque accru de cancer du sein avec les associations oestroprogestatives, très légèrement accru avec les estrogènes en monothérapie et non accru avec les estrogènes par voie vaginale.

COVID-19 : un deuxième vaccin à ARNm : résultats de l'étude et "autorisation de mise sur le marché conditionnelle" de l'EMA

COVID-19 : arbre décisionnel du KCE pour la prise en charge à domicile des patients atteints d'une forme sévère de COVID-19, en cas de saturation des hôpitaux

### 80+

Post infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée : modifications dans le formulaire de soins aux personnes âgées

### AUDITORIUM

Auditorium: l'accréditation pour les pharmaciens hospitaliers a été approuvée

Un nouveau Quiz Médication - Nouvel An 2021

**INFORMATIONS RÉCENTES:** janvier 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications



#### Nouveautés en première ligne

- Vaccin contre la COVID-19 (Comirnaty®▼)
- Vinceel®



#### Nouveautés en médecine spécialisée

- brolocizumab (Beovu®▼)
- filgotinib (Jyseleca®▼)



#### Nouveautés en oncologie

- lorlatinib (Lorviqua® ▼)



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

- lésinurad (Zurampic®)
- estrogènes + bazédoxifène (Duavive®)
- ocriplasmine (Jetrete®)
- inosine-pranobex (Isoprinosine®)

### **Autres modifications**

- Ranitidine: suspension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)
- Direct Healthcare Professional Communications
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

### **PHARMACOVIGILANCE**

#### **Interaction entre citalopram et oméprazole : risque de mort subite ?**

Une étude observationnelle suggère une augmentation du risque de mort subite en cas d'utilisation simultanée de citalopram et d'oméprazole. Que signifient ces résultats ?

## Ce mois-ci dans les Folia

Des études de sécurité cardio-vasculaire portant sur les gliflozines, médicaments inhibiteurs des transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), ont suggéré que ces médicaments possèdent des propriétés protectrices sur les fonctions cardiaques et rénales chez les patients diabétiques. Des études récentes indiquent également un effet favorable de la dapagliflozine et de l'empagliflozine chez des patients non diabétiques atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. La dapagliflozine apporte également un bénéfice chez les patients non diabétiques atteints d'insuffisance rénale chronique avec albuminurie importante. Malgré des questions concernant la méthodologie et la durée des études, certaines gliflozines peuvent avoir une place dans le traitement de deuxième ligne de l'insuffisance cardiaque, et peut-être de l'insuffisance rénale, en dehors de l'indication de diabète.

Plusieurs articles récents ont traité du risque de cancer du sein lors d'un traitement hormonal substitutif (THS). En complément, une nouvelle étude "cas témoins" confirme un risque faiblement accru de cancer du sein chez des femmes ménopausées avec les associations estroprogestatives.

L'actualité liée au traitement de la COVID-19 est dominée par l'arrivée des vaccins. Nous rapportons les données concernant le deuxième vaccin à ARN-messager, le vaccin mRNA-1273 de Moderna Biotech.

Bon à savoir

## Utilisation des gliflozines en cas d'insuffisance cardiaque ou d'atteinte rénale en dehors du diabète

Des études de sécurité cardio-vasculaire chez des patients diabétiques suggèrent des bénéfices cardio-vasculaires et rénaux pour certaines gliflozines. La question se pose de savoir si ces médicaments peuvent également avoir un effet bénéfique chez les patients en insuffisance cardiaque ou en insuffisance rénale chronique non diabétiques.

Les bénéfices cardio-vasculaires ont été évalués dans deux études chez des patients présentant une **insuffisance cardiaque** symptomatique à **fraction d'éjection réduite**, malgré un traitement de fond selon les guides de pratique clinique, en présence ou non d'une diabète de type 2. Ces études ont montré un bénéfice, par rapport au placebo, de l'ajout de respectivement la **dapagliflozine** et l'**empagliflozine** sur un critère d'évaluation composite d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou de mortalité cardio-vasculaire. L'Agence américaine et l'Agence européenne des médicaments ont déjà approuvé l'indication "insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite" pour la dapagliflozine. La place des gliflozines dans le traitement de l'insuffisance cardiaque reste à déterminer, notamment par rapport aux autres traitements de deuxième ligne.

Les bénéfices rénaux ont été étudiés dans une étude portant sur des patients en **insuffisance rénale chronique**, présentant une albuminurie importante, en présence ou non d'une diabète de type 2. Cette étude montre un bénéfice par rapport au placebo de l'ajout de la **dapagliflozine** à un traitement par IECA ou sartans, sur un critère d'évaluation composite d'aggravation sévère de la fonction rénale ou de mortalité d'origine cardio-vasculaire ou rénale. L'arrêt prématuré de l'étude et le fait que les patients non diabétiques ne constituaient qu'un tiers de la population étudiée compliquent l'interprétation des résultats, surtout pour le sous-groupe sans diabète.

En cas d'extension des indications des gliflozines aux patients non diabétiques, il importe de tenir compte des effets indésirables rares mais sévères qui ont été observés avec ces molécules utilisées dans le traitement du diabète (amputations, acidocétose diabétique, gangrène de Fournier).

Les études de sécurité cardio-vasculaire portant sur les gliflozines (inhibiteurs du SGLT2) chez des patients diabétiques ont suggéré un bénéfice cardio-vasculaire potentiel de ces médicaments, qui s'expliquait surtout par un effet positif sur le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, mais pas par une diminution du nombre d'événements ischémiques (voir Folia de mai 2019). Dans ces études de sécurité cardio-vasculaire, les gliflozines ont également été associées à un possible bénéfice rénal (voir Folia de mai 2019), ce qui a été confirmé par la suite pour la canagliflozine dans une étude ayant spécifiquement utilisé des critères d'évaluation rénaux (voir Folia d'octobre 2019).

La question se pose si ce bénéfice sur l'insuffisance cardiaque et la fonction rénale s'observe également chez les patients non diabétiques. Au cours de l'année dernière, plusieurs études ont été publiées sur la place des gliflozines chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque et chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique, qu'ils soient diabétiques ou non.

### Les gliflozines en cas d'insuffisance cardiaque

L'efficacité des gliflozines chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (avec ou sans diabète) a été étudiée dans 2 études : l'étude DAPA-HF<sup>1</sup> avec la dapagliflozine (2019) et l'étude EMPEROR-Reduced<sup>2</sup> avec l'empagliflozine (2020). Ces études ont évalué la plus-value par rapport au placebo de l'ajout d'une gliflozine au traitement classique des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ( $\leq 40\%$ ) et des symptômes d'insuffisance cardiaque classe NYHA de II à IV. Le traitement préalable était conforme aux guides de pratique clinique et comportait un traitement médicamenteux (avec un  $\beta$ -bloquant et un IECA ou un sartan, un diurétique et, dans la plupart des cas, également un antagoniste de l'aldostérone), et, au besoin, l'implantation d'un défibrillateur ou d'un pacemaker. Les deux études incluaient à la fois des patients diabétiques et non-diabétiques. Dans les deux études, environ la moitié des sujets étaient diabétiques.

Par rapport au placebo, les deux études montrent un bénéfice significatif de l'ajout d'une gliflozine sur

un critère d'évaluation composite de mortalité d'origine cardio-vasculaire et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Le bénéfice absolu est d'environ 5 % après une durée d'étude d'environ un an et demi, ce qui donne un nombre de sujets à traiter (NST) autour de 20 sur cette durée d'étude. Dans des analyses en sous-groupes prédéfinis, ces effets ont été démontrés aussi bien chez les patients diabétiques que non diabétiques. Dans l'étude DAPA-HF, il y avait également un bénéfice de la dapagliflozine par rapport au placebo sur les deux composants du critère d'évaluation primaire et en termes de mortalité globale. L'étude EMPEROR-Reduced montre uniquement un bénéfice de l'empagliflozine sur le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, mais pas sur la mortalité cardio-vasculaire ou globale. Dans l'étude EMPEROR-Reduced l'empagliflozine a également été associée à des bénéfices rénaux par rapport au placebo.

Exception faite de l'incidence accrue d'infections génitales (fongiques) non compliquées avec l'empagliflozine dans l'étude EMPEROR-Reduced, les deux études n'ont constaté aucune augmentation des effets indésirables par rapport au placebo (donc pas plus d'hypoglycémie ni d'hypovolémie ni d'effets indésirables des gliflozines décrits précédemment, comme des fractures et des amputations). Il y a eu 3 cas d'acidocétose diabétique (tous trois avec la dapagliflozine) et aucun cas de gangrène de Fournier dans les groupes sous gliflozine. Dans les groupes placebo, aucun cas d'acidocétose diabétique n'a été rapporté, mais dans le groupe placebo de l'étude DAPA-HF, on rapporte toutefois 1 cas de gangrène de Fournier.

	DAPA-HF <sup>1</sup>	EMPEROR-Reduced <sup>2</sup>
Design	RCT en double aveugle, contrôlée par placebo Sponsorisée par l'industrie	RCT en double aveugle, contrôlée par placebo Sponsorisée par l'industrie
Intervention	Dapagliflozine 10 mg 1x/j versus placebo	Empagliflozine 10 mg 1x/j versus placebo
patients	4.744 patients <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (<math>\leq</math> 40 %)</li> <li>• Âge moyen 66 ans</li> <li>• 23 % de femmes</li> <li>• 42 % avec diabète de type 2</li> <li>• FEVG moyenne : 31 %</li> <li>• 67 % NYHA II, 32% NYHA III, 1 % NYHA IV</li> </ul>	3.730 patients <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (<math>\leq</math> 40 %)</li> <li>• Âge moyen 67 ans</li> <li>• 24 % de femmes</li> <li>• 50 % avec diabète de type 2</li> <li>• Gemiddelde LVEF: 27 %</li> <li>• 75% NYHA II, 24 % NYHA III, 0,5% NYHA IV</li> </ul>
Suivi médian	18,2 mois	16 mois
Critère d'évaluation primaire	Aggravation de l'insuffisance cardiaque (hospitalisation ou visite non planifiée aux urgences pour insuffisance cardiaque) ou mortalité cardio-vasculaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 16,3 % sous dapagliflozine vs 21,2 % sous placebo</li> <li>• RH 0,74 (IC à 95 % de 0,65 à 0,85)</li> <li>• NST (sur la durée de l'étude): 21</li> </ul>	Hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque ou mortalité cardio-vasculaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 19,4 % sous empagliflozine vs 24,7% sous placebo</li> <li>• RH 0,75 (IC à 95 % de 0,65 à 0,86)</li> <li>• NST (sur la durée de l'étude): 19</li> </ul>
Critères d'évaluation secondaires	Hospitalisations pour insuffisance cardiaque : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9,7 % sous dapagliflozine vs 13,4 % sous placebo</li> <li>• RH 0,70 (IC à 95 % de 0,59 à 0,82)</li> </ul>	Hospitalisations pour insuffisance cardiaque : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 13,2 % sous empagliflozine vs 18,3 % sous placebo</li> <li>• RH 0,72 (IC à 95 % de 0,62 à 0,83)</li> </ul>

	<p>0,85)</p> <p>Mortalité cardio-vasculaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9,6 % sous dapagliflozine vs 11,5 % sous placebo</li> <li>• RH 0,82 (IC à 95 % de 0,69 à 0,98)</li> </ul> <p>Mortalité globale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 11,6 % sous dapagliflozine vs 13,9 % sous placebo</li> <li>• RH 0,83 (IC à 95 % de 0,71 à 0,97)</li> </ul> <p>Critère d'évaluation rénal composite (déclin soutenu et profond du DFG, insuffisance rénale terminale, mortalité d'origine rénale) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,2 % sous dapagliflozine vs 1,6 % sous placebo</li> <li>• RH 0,71 (IC à 95 % de 0,44 à 1,16)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RH 0,69 (IC à 95 % de 0,59 à 0,81)</li> </ul> <p>Mortalité cardio-vasculaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10,0 % sous empagliflozine vs 10,8 % sous placebo</li> <li>• RH 0,92 (IC à 95 % de 0,75 à 1,12)</li> </ul> <p>Mortalité globale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 13,4 % sous empagliflozine vs 14,2 % sous placebo</li> <li>• RH 0,92 (IC à 95 % de 0,77 à 1,10)</li> </ul> <p>Critère d'évaluation rénal composite (dialyse, transplantation rénale ou déclin soutenu et profond du DFG) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,6 % sous empagliflozine vs 3,4 % sous placebo</li> <li>• RH 0,50 (IC à 95 % de 0,32 à 0,77)</li> </ul>	
--	---	--	--

Sur base des résultats de l'étude DAPA-HF, l'Agence américaine et l'Agence européenne des médicaments ont approuvé l'utilisation de la dapagliflozine chez les patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite<sup>3</sup>. Ce n'est pas encore le cas pour l'empagliflozine.

### Commentaires du CBIP

- La population étudiée comportait surtout des patients relativement jeunes (âge moyen de 67 ans) présentant des symptômes de classe NYHA II. Les personnes âgées et les patients de classe NYHA IV étaient sous-représentés.
- La durée de l'étude d'un an et demi était assez courte, laissant planer quelque incertitude au sujet de l'efficacité et surtout de l'innocuité à long terme des gliflozines dans cette indication. La durée de l'étude était trop courte et le nombre de patients inclus trop limité pour détecter des effets indésirables rares mais sévères.
- Sur base des paramètres cliniques moyens (pression artérielle, fréquence cardiaque) rapportés au début de l'étude, certains commentateurs signalent qu'il restait peut-être la possibilité d'une augmentation posologique du traitement de fond chez certains patients dans ces études<sup>4,5</sup>. Dans la pratique, il n'est cependant pas toujours possible d'atteindre les valeurs cibles strictes des guides de pratique clinique. L'usage de médicaments pour insuffisance cardiaque était élevé (tant les inhibiteurs du système rénine-angiotensine que les  $\beta$ -bloquants ont été utilisés par plus de 95 % des patients et les antagonistes de l'aldostérone par 71 %). Il en est de même pour le recours à des défibrillateurs (26 - 31 %) et des pacemakers (7 - 12 %). Nous pouvons donc considérer qu'il s'agit d'une population d'étude traitée de façon adéquate selon les guides de pratique actuels.
- Il n'y a pas d'explication univoque au fait que la dapagliflozine était associée à un bénéfice sur la mortalité cardio-vasculaire et globale alors que l'empagliflozine ne l'était pas. Les auteurs de l'étude EMPEROR-Reduced indiquent en effet que dans les études de sécurité cardio-vasculaire, le bénéfice de l'empagliflozine était au moins aussi important, sinon plus important, que celui de la dapagliflozine (comparaisons indirectes). Une explication possible est que les patients de l'étude EMPEROR-Reduced présentaient en moyenne une insuffisance cardiaque plus sévère.
- L'utilisation du complexe sacubitril/valsartan, une autre option thérapeutique pour les patients avec une insuffisance cardiaque symptomatique malgré un traitement de fond adéquat, était faible dans les deux études (10 % dans DAPA-HF et 20 % dans EMPEROR-Reduced). Dans des analyses en sous-

groupes prédéfinis, le bénéfice des gliflozines par rapport au placebo s'est également maintenu chez les patients traités par sacubitril/valsartan. Cependant, ce groupe est trop limité pour pouvoir se prononcer de manière fondée sur l'efficacité et l'innocuité de l'administration simultanée de ces deux médicaments. La question de savoir laquelle de ces deux options thérapeutiques (remplacement de l'IECA ou du sartan par le complexe sacubitril/valsartan ou ajout d'une gliflozine au traitement) doit être privilégiée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique malgré un traitement de fond adéquat, reste sans réponse en l'absence d'études comparatives directes.

- Nous ne disposons pas de données sur les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

En résumé, nous pouvons conclure que, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, avec ou sans diabète, et qui restent symptomatiques malgré un traitement de fond optimal selon les guides de pratique, la dapagliflozine et l'empagliflozine peuvent être un complément de l'arsenal thérapeutique de la deuxième ligne. Des études plus approfondies et surtout de plus longue durée, incluant davantage de personnes âgées et de patients présentant une insuffisance cardiaque sévère, portant éventuellement uniquement sur des patients non diabétiques, sont nécessaires pour clarifier la place exacte des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque. Les grandes sociétés internationales de cardiologie ne se sont pas encore prononcées sur la place des gliflozines dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

### Les gliflozines dans l'insuffisance rénale chronique

L'étude DAPA-CKD est la première qui étudie la dapagliflozine avec comme critères d'évaluation primaires des critères d'évaluation rénaux. C'est également la première étude avec une gliflozine chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique qui a inclus des patients non diabétiques en plus des patients diabétiques<sup>6</sup>. L'effet de l'ajout de dapagliflozine 10 mg au traitement a été évalué par rapport au placebo chez des patients avec une insuffisance rénale chronique (DFGe entre 25 et 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle) et une albuminurie importante (rapport albumine urinaire /créatinine  $\geq$  200 mg/g), déjà traités avec un IECA ou un sartan.

L'étude a été interrompue prématurément après un suivi médian de 2,4 ans en raison du bénéfice majeur de la dapagliflozine par rapport au placebo sur le critère d'évaluation primaire (un critère d'évaluation composite d'aggravation sévère de la fonction rénale ou de mortalité d'origine rénale ou cardio-vasculaire). L'étude a observé un bénéfice absolu d'un peu plus de 5 % (NST = 19 sur 2,4 années). Dans les analyses en sous-groupes prédéfinis, ce bénéfice est retrouvé chez les patients avec ou sans diabète. Malgré la différence non significative entre les deux groupes en termes de mortalité cardio-vasculaire et le nombre trop limité d'événements pour pouvoir évaluer une différence en mortalité d'origine rénale, un bénéfice en termes de mortalité globale (critère d'évaluation secondaire) a été démontré en faveur de la dapagliflozine.

Dans l'ensemble, l'étude n'a pas observé de différence en termes d'effets indésirables entre les deux groupes. Il s'est produit significativement plus de cas d'hypovolémie dans le groupe sous dapagliflozine et significativement plus de cas d'hypoglycémie et d'effets indésirables rénaux dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu de cas d'acidocétose diabétique ou de gangrène de Fournier dans le groupe sous dapagliflozine, mais respectivement 2 et 1 cas dans le groupe placebo.

+	
	DAPA-CKD <sup>6</sup>
Design	RCT en double aveugle, contrôlée par placebo Sponsorisée par l'industrie
Intervention	Dapagliflozine 10 mg 1x/j versus placebo
Patients	4.304 patients <ul style="list-style-type: none"> <li>• DFGe entre 25 et 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (10 % avec DFGe &gt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 31 % avec DFGe entre 45 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 44 % avec DFGe entre 30 et 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et 15 % avec DFGe &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• Rapport albumine urinaire / créatinine entre 200 et 5.000 mg/g</li> <li>• Âge moyen 62 ans</li> <li>• 33 % de femmes</li> <li>• 67 % avec diabète de type 2</li> <li>• 98 % utilise déjà un IECA ou un sartan</li> </ul>
Suivi médian	2,4 ans (arrêt prématuré)
Critère d'évaluation primaire	Aggravation sévère de l'insuffisance rénale (déclin du DFGe d'au moins 50 % ou diagnostic d'insuffisance rénale terminale (nécessité de dialyse, transplantation rénale ou DFGe < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> de surface corporelle) ou mortalité d'origine cardio-vasculaire ou rénale : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9,2 % sous dapagliflozine vs 14,5 % sous placebo</li> <li>• RH 0,61 (IC à 95 % de 0,51 à 0,72)</li> <li>• NST (sur la durée de l'étude) : 19</li> </ul>
Critères d'évaluation secondaires	Déclin du DFGe d'au moins 50% ou diagnostic d'insuffisance rénale terminale ou mortalité d'origine rénale : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6,6 % sous dapagliflozine vs 11,3 % sous placebo</li> <li>• RH 0,56 (IC à 95 % de 0,45 à 0,68)</li> </ul> Hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou mortalité cardio-vasculaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4,6 % sous dapagliflozine vs 6,4 % sous placebo</li> <li>• RH 0,71 (IC à 95 % de 0,55 à 0,92)</li> </ul> Mortalité cardio-vasculaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3,0 % sous dapagliflozine vs 3,7 % sous placebo</li> <li>• RH 0,81 (IC à 95 % de 0,58 à 1,12)</li> </ul> Mortalité globale : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4,7 % sous dapagliflozine vs 6,8 % sous placebo</li> <li>• RH 0,69 (IC à 95 % de 0,53 à 0,88)</li> </ul>

## Commentaires du CBIP

- L'arrêt prématuré de l'étude complique l'interprétation des résultats. Un arrêt prématuré entraîne souvent une surestimation des résultats.
- Le sous-groupe de patients diabétiques n'était pas très important ; un tiers seulement des patients inclus étaient non diabétiques.
- Dans leur *abstract*, les auteurs évoquent une réduction significative de la mortalité globale (critère d'évaluation secondaire) dans le groupe sous dapagliflozine. Ce qui est étrange, car aucune différence significative n'a été observée en termes de mortalité cardio-vasculaire et le nombre d'évènements était trop faible pour pouvoir évaluer une différence en mortalité d'origine rénale. Ceci suggère que la mortalité non cardiaque, non rénale était supérieure dans le groupe placebo à celle dans le groupe sous dapagliflozine. Les auteurs ne rapportent pas ce fait et n'entreprennent donc aucune tentative d'explication.

Cette étude semble confirmer le bénéfice rénal des gliflozines chez les patients présentant une néphropathie diabétique. Les résultats semblent également suggérer un bénéfice rénal chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (et une albuminurie importante) sans diabète. Des études portant exclusivement sur des patients non diabétiques seraient nécessaires pour le confirmer. L'utilisation de gliflozines chez les patients avec une insuffisance rénale chronique, mais sans diabète, est une



utilisation « hors indication » ou « off-label » (situation au 1/1/2021). Ici encore, nous tenons à souligner les effets indésirables, rares mais sévères, précédemment observés dans le traitement du diabète avec des gliflozines (acidocétose diabétique, fractures, amputations, gangrène de Fournier). Ceux-ci doivent absolument être pris en considération lors de l'évaluation du rapport bénéfice/risque de l'ajout de gliflozines au traitement des patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

## Sources

- 1 McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Koeber L, Kosiborod MN et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
- 2 Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
- 3 European Medicines Agency. CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Forxiga. 16/10/2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-forxiga-ws-1737\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-forxiga-ws-1737_en.pdf)
- 4 Fang JC. Heart failure therapy – New drugs but old habits. *N Engl J Med.* 2019;381:2063-4. doi:10.1056/NEJMe1912180
- 5 Sullivan K, Van Spall HGC. Dapagliflozin reduced worsening HF or CV death in HF with reduced ejection fraction. *Ann Intern Med.* 2020;172:JC16.
- 6 Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Green T et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816

Bon à savoir

## Traitement hormonal substitutif : confirmation d'un faible risque accru de cancer du sein par une étude cas-témoins sur un échantillon

Une étude cas-témoins sur un échantillon (*nested case control study*), publiée en septembre 2020 dans le *BMJ*, analyse le risque de cancer du sein associé à différents types et différentes durées d'utilisation de traitements hormonaux substitutifs. Les résultats confirment un risque accru de cancer du sein avec les associations estroprogestatives et très légèrement accru avec les estrogènes en monothérapie. Ce risque n'est pas accru avec les estrogènes par voie vaginale. Selon cette étude, l'association estradiol + dydrogestérone est l'association estroprogestative associée au risque de cancer du sein le plus faible.

### L'étude cas-témoins sur un échantillon

Dans les *Folia* de novembre 2019, février 2020 et novembre 2020 nous avons publié des données récentes concernant le traitement hormonal de substitution lors de la ménopause. Une étude cas-témoins sur un échantillon<sup>1</sup> (*nested case-control study*) sur ce sujet vient d'être publiée.



Une étude cas-témoins sur un échantillon est une étude observationnelle rétrospective qui utilise les données prospectives d'une cohorte existante regroupant aussi bien les cas (présentant la maladie) que les témoins (ne présentant pas de signes de la maladie étudiée), eux-mêmes sélectionnés sur des critères précis (sexe, âge, exposition, etc.). Elle permet donc de mieux contrôler certains biais de confusion, dont le biais de déclaration. Une des faiblesses de ce genre d'étude est le biais de sélection<sup>2</sup>. Dans cette étude-ci, les cas et les témoins ont été extraits d'une vaste cohorte représentative de la population générale, donc on peut considérer le biais de sélection comme très faible. Cependant, il s'agissait de données extraites de bases de données de première ligne, qui ne sont pas spécifiquement destinées à être utilisées pour une étude scientifique. L'enregistrement des données dans ce genre de bases de données n'est donc pas toujours optimal.

### Etude

L'étude discutée ici a analysé séparément, puis combiné les données des deux plus grandes bases de données anglaises en soins de première ligne. L'échantillon étudié est composé de 98 611 femmes de 50 à 69 ans ayant eu un cancer du sein. Pour chaque cas, un maximum de cinq témoins (mêmes âge, cabinet médical et date de référence) a été sélectionné (groupe témoin = 457 498). Dans chacun des deux groupes, environ un tiers des femmes a pris un traitement hormonal substitutif. La durée du suivi est de 20 ans.

### Résultats

Il ressort de cette étude que le risque de cancer du sein

- augmente de manière significative avec les associations estroprogestatives, sauf avec l'association estradiol-dydrogestérone (voir plus loin)
- augmente très légèrement avec les estrogènes en monothérapie
- n'augmente pas avec les estrogènes administrés par voie vaginale
- augmente avec la durée du traitement, surtout après une durée d'utilisation de plus d'un an et pour les associations estroprogestatives
- diminue rapidement après l'arrêt du traitement, mais peut perdurer jusqu'à plus de 5 ans pour certaines associations estroprogestatives
- ne semble pas influencé par le type ou le dosage de l'estrogène



- Toute exposition par voie orale à un traitement hormonal substitutif est associée à un risque accru de cancer du sein (*rapport de cotes ajusté* 1.21, IC 95% 1.19 - 1.23). Ce risque accru est principalement attribué aux associations estroprogestatives (RC 1.26, IC à 95% 1.24 - 1.29), est très faible avec les estrogènes en monothérapie (RC 1.06, IC à 95% 1.03 - 1.10), comparé aux femmes n'ayant jamais utilisé de traitement hormonal substitutif.
- Chez les femmes qui avaient utilisé au long cours des estrogènes en monothérapie ou qui avaient utilisé à court terme (< 5 ans) une association estroprogestative, le risque n'était plus accru après minimum 5 années d'arrêt. Par contre, chez les femmes qui avaient utilisé au long cours une association estroprogestative, le risque restait accru après l'arrêt (RC 1.16, 1.11 à 1.21, ce qui représente 2 à 8 cas de cancer du sein supplémentaires pour 1.000 années-patients).
- Pour 10.000 années-patients, on peut s'attendre à 3 à 8 cas de cancer du sein supplémentaires (en fonction de l'âge) chez les femmes qui utilisent (ou ont utilisé il y a moins d'un an) des estrogènes en monothérapie, et 9 à 36 cas supplémentaires chez celles qui utilisent une association oestroprogestative.
- 2 ans après l'arrêt du traitement, aucun risque significatif de cancer du sein n'a été observé avec les estrogènes en monothérapie, les associations estradiol + noréthistérone et estradiol + dydrogesterone. Pour la médroxyprogestérone, ce risque avait diminué 2 ans après l'arrêt du traitement mais persistait jusqu'à 5 ans après arrêt. Pour le lévonorgestrel, jusqu'à 10 ans.

Les risques mentionnés dans cette étude-ci pour les traitement estroprogestatifs sont moins élevés que dans la méta-analyse publiée dans *The Lancet* en 2019<sup>3</sup> (voir Folia de novembre 2019). De plus, la diminution du risque après arrêt du traitement est plus notable dans cette étude, comparée à la méta-analyse.

Contrairement aux résultats de la méta-analyse de 2019, selon cette étude, **le type de progestatif influencerait le risque de cancer du sein**. Ce risque semble le **plus élevé avec** les associations estroprogestatives contenant de la **noréthistérone** et le **moins élevé avec** celles contenant de la **dydrogesterone**, après minimum 5 ans d'utilisation.



- Après minimum 5 ans d'utilisation, le risque de cancer du sein est le plus faible pour la dydrogesterone (RC 1,24 ; 1,03 – 1,48) et le plus élevé pour la noréthistérone (RC 1,88 ; IC à 95% 1,79 – 1,99).
- Pour une durée d'utilisation de moins de 5 ans, le risque de cancer du sein avec la dydrogesterone est très faible et statistiquement non significatif (RC <1 an : 1,04 (0,94 – 1,15), 1-4 ans : 0,97 (0,88 – 1,08)). La noréthistérone, le lévonorgestrel, et la médroxyprogestérone sont tous associés à des risques accrus similaires pour une durée d'utilisation de plus d'un an, ce risque augmentant de manière similaire avec la durée d'utilisation.
- Les auteurs de l'étude ne donnent pas d'explication à ces différences de risque en fonction des progestatifs et de leur durée d'utilisation.

## Conclusion et avis du CBIP

Les résultats de cette étude concordent de manière générale avec ceux de la méta-analyse publiée dans *The Lancet* en 2019<sup>3</sup> (voir Folia de novembre 2019) et ceux de l'étude publiée dans *JAMA* en 2020<sup>4</sup> (voir Folia novembre 2020).

Sur la base de cette nouvelle étude, le CBIP maintient son avis : "*le THS peut avoir une place comme traitement à court terme (< 1 an) des troubles gênants liés à la ménopause. Cette décision doit être prise en consultation avec la patiente et la nécessité de continuer le traitement doit être évaluée régulièrement. [...] Si le THS est envisagé sur une longue période (> 1 an et certainement > 5 ans), par exemple en prévention de l'ostéoporose, le rapport bénéfice/risque doit être discuté avec la patiente : celle-ci doit être clairement informée du risque accru de cancer du sein (et de thromboembolie).*".

Selon cette nouvelle étude, une association contenant de la dydrogesterone serait la plus sûre en termes de risque de cancer du sein.

## Sources spécifiques

- 1** Vinogradova Y, et al. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *British Medical Journal*, 2020; 371:m3873
- 2** Les avantages et les désavantages de l'étude cas-témoins sur un échantillon, *Minerva* 2016 ; 15 : 4 : 105 – 106, via <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2039>
- 3** Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.  
Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*, 2019; pii: S0140-6736(19)31709-X. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X.
- 4** Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2020;324:369-80 (doi: 10.1001/jama.2020.9482)

Bon à savoir

## COVID-19 : un deuxième vaccin à ARNm : résultats de l'étude et "autorisation de mise sur le marché conditionnelle" de l'EMA

Après un avis favorable de l'Agence européenne des médicaments (EMA), la Commission européenne a accordé le 6 janvier 2021 une « autorisation de mise sur le marché conditionnelle » (conditional marketing authorisation) à un deuxième **vaccin COVID-19 : le vaccin mRNA-1273 de Moderna Biotech Spain** (COVID-19 Vaccine Moderna®, voir le site Web de l'EMA (communication du 06/01/21)) et le site Web de l'AFMPS (communication du 06/01/21). Pour obtenir le "Product Information" (RCP et notice pour le public en anglais) du COVID-19 Vaccine Moderna®, cliquez ici. Fin décembre 2020, la Commission européenne avait déjà accordé une « autorisation de mise sur le marché conditionnelle » à Comirnaty® (Pfizer/BioNTech), également un vaccin COVID-19 à ARNm [voir Folia janvier 2021].



- Comme Comirnaty®, COVID-19 Vaccine Moderna® contient des brins d'ARNm chimiquement modifiés codant la protéine Spike du virus stabilisée sous sa forme de préfusion, la protéine qui lie le virus au récepteur ACE2 sur les cellules cibles. L'ARNm des deux vaccins est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques.

Les résultats intermédiaires d'une étude randomisée contrôlée par placebo, menée à grande échelle, avec des critères d'évaluation cliniques (étude de phase 3) ont été publiés récemment pour le vaccin mRNA-1273 de Moderna Biotech Spain (COVID-19 Vaccine Moderna®) : voir le *New England Journal of Medicine*<sup>1</sup> (30/12/20, avec éditorial<sup>2</sup>). Vous trouverez ci-dessous une brève discussion des résultats, suivie de quelques commentaires, notamment sur base de l'éditorial accompagnant l'étude.

### L'article du NEJM au sujet du vaccin Covid-19 à ARNm de Moderna Biotech Spain

- **Personnes incluses** : personnes  $\geq 18$  ans (moyenne 51,4 ans). Environ 25 % étaient âgées de 65 ans ou plus. Environ 17 % des sujets entre 18 et 65 ans présentaient des facteurs de risque de formes graves de COVID-19. Ont été exclus : les patients ayant des antécédents médicaux de COVID-19, souffrant de troubles immunitaires ou traités avec des immunosuppresseurs, et les patients avec des antécédents connus ou suspectés de réactions allergiques à l'un des composants du vaccin.
- **Schéma de vaccination** : 2 doses à 28 jours d'intervalle, par voie intramusculaire.
- L'étude a maintenu en aveugle les personnes étudiées ainsi que les évaluateurs. Les personnes ayant administré le vaccin n'ont pas été maintenues en aveugle.
- **Efficacité** (suivi médian de 64 jours après la 2<sup>e</sup> dose)
  - Le **critère d'évaluation primaire** était la **protection contre la COVID-19 symptomatique (forme grave ou non), confirmée par PCR**, au moins 14 jours après la 2<sup>e</sup> dose de vaccin (analyse par protocole). **Le degré de protection était de 94,1 %** [IC à 95 % de 89,3 à 96,8]. Chez les personnes qui étaient **séronégatives** pour le SARS-CoV-2 au moment de la vaccination, il y a eu 11 cas de COVID-19 sur 14.073 personnes vaccinées avec le vaccin COVID-19, contre 185 cas sur 14.134 personnes dans le groupe placebo.
  - Le degré de protection était similaire lorsqu'étaient incluses les personnes qui étaient **séropositives** pour le SARS-CoV-2 au moment de la vaccination : degré de protection de 93,6 % (12 cas de COVID-19 sur 15.181 personnes dans le groupe ayant reçu le vaccin COVID-19, contre 187 cas sur 15.170 personnes dans le groupe placebo).
  - La **protection contre les formes « graves » de COVID-19 (définies selon certains critères), confirmées par PCR**, au moins 14 jours après la 2<sup>e</sup> dose de vaccin, était un **critère d'évaluation secondaire** : 30 cas dans le groupe placebo (dont 1 à issue fatale), contre aucun cas dans le groupe ayant reçu le vaccin COVID-19, autrement dit un **degré de protection de 100% contre une forme grave de la maladie**.
  - **Analyses en sous-groupes prédéfinis**: des analyses en fonction de l'âge (< 65 ans par rapport à  $\geq 65$  ans) ou de la présence de facteurs de risque de formes graves de COVID-19 suggèrent que **le degré de protection dans ces sous-groupes est comparable** à celui observé dans la population totale étudiée.

- Les résultats d'une analyse préliminaire suggèrent que la première dose confère déjà une certaine protection, mais aucune conclusion ne peut en être tirée.
- **Innocuité**
  - **Des réactions locales** étaient fréquentes après les deux doses (environ 85% dans le groupe ayant reçu le vaccin COVID-19, contre environ 19 % dans le groupe placebo). Elles étaient principalement légères à modérées et disparaissaient dans la plupart des cas dans les 2 à 3 jours. La réaction la plus fréquemment observée était une **douleur au point d'injection** (86,0 % dans le groupe ayant reçu le vaccin COVID-19).
  - **Les réactions systémiques** observées (**fatigue, céphalées, fièvre, douleurs musculaires et articulaires, frissons**) étaient principalement légères à modérées. Elles se sont produites plus fréquemment après la 2e dose (79,4 % dans le groupe ayant reçu le vaccin COVID-19, contre 36,5 % dans le groupe placebo) qu'après la 1e dose, et elles étaient également plus prononcées après la 2e dose. Le pourcentage de réactions graves (grade 3) avait augmenté de 2,9 % après la 1e dose à 15,8 % après la 2e dose. Les symptômes disparaissaient après environ 3 jours.
  - Les réactions locales et systémiques se sont produites **plus fréquemment chez les personnes de moins de 65 ans** que chez celles de  $\geq 65$  ans.
  - L'incidence **d'événements indésirables graves** (jusqu'à 28 jours après la 2<sup>e</sup> dose) ne différait pas entre le groupe ayant reçu le vaccin et le groupe placebo. Des **réactions d'hypersensibilité** ont été rapportées chez 1,5 % (groupe ayant reçu le vaccin COVID-19) et 1,1 % (groupe placebo) des participants (aucun cas de réaction anaphylactique grave n'a été rapporté).

### Quelques commentaires, notamment sur base de l'éditorial accompagnant l'article du NEJM

- Cette étude concernant le **vaccin mRNA-1273 de Moderna Biotech Spain** (COVID-19 Vaccine Moderna®) vient s'ajouter aux autres études à grande échelle publiées à ce jour au sujet des vaccins COVID-19 : l'étude sur Comirnaty® (vaccin COVID-19 BNT162b2 à ARNm) de BioNTech/Pfizer, et l'étude sur le vaccin COVID-19 ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) d'Oxford/AstraZeneca [voir Folia de janvier 2021 pour plus d'infos].
- Tout comme les auteurs des editoriaux accompagnant les autres études, **l'auteur de l'éditorial** se rapportant à l'étude sur le vaccin mRNA-1273 de Moderna Biotech Spain<sup>2</sup> est **élogieux** à propos du développement des vaccins COVID-19, et se montre **optimiste et plein d'espoir concernant les résultats des études**.
- **Quelques questions importantes restent encore sans réponse.**
  - Existe-t-il des effets indésirables rares (comme la paralysie de Bell ou *Bell's palsy*), et observera-t-on d'autres effets indésirables lors d'un suivi plus long ? Le risque de réactions anaphylactiques après la vaccination doit être surveillé, même si elles semblent survenir très rarement jusqu'à présent. L'incidence de l'anaphylaxie associée au vaccin à ARNm de Pfizer/BioNTech (Comirnaty®) est estimée à 1 sur 100.000 (par rapport à 1 sur 1.000.000 avec d'autres vaccins). Il n'est pas possible pour l'instant d'estimer l'incidence associée au vaccin de Moderna Biotech Spain<sup>3</sup>.
  - Quelle est la durée de la protection ?
  - Le vaccin sera-t-il en mesure de prévenir les infections asymptomatiques et pourra-t-il freiner ou empêcher la *transmission* ?
- Il n'existe toujours pas de données sur l'efficacité et l'innocuité des vaccins COVID-19 chez les enfants et les femmes enceintes ou allaitantes.
- Alors que Comirnaty® doit être stocké à des températures allant de -90° à -60°C, avec des exigences strictes sur la façon de décongeler le vaccin, et peut être conservé 5 jours au frigo après décongélation, COVID-19 Vaccine Moderna® peut être stocké entre -25° et -15°C et se conserve 30 jours au frigo.
- En **Belgique**, les **effets indésirables suspectés des vaccins COVID-19** peuvent être notifiés à l'aide d'un formulaire en ligne spécifique : voir [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) > vaccin contre la COVID-19.
- Une liste de questions & réponses sur les vaccins contre la COVID-19 est publiée sur le site Web de l'AFMPS.

## Note

- Pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19 : voir [Actualités COVID-19](#) sur notre site Web.

## Sources spécifiques

1. Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al. for the COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, online op 30/12/20. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389. Cliquez [ici](#) pour le Supplementary appendix
2. Haynes BF. A New Vaccine to Battle Covid-19. Editorial. *New England Journal of Medicine*, en ligne le 30/12/20. DOI: 10.1056/NEJMe2035557
3. Castells MC en Phillips EJ. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. *New England Journal of Medicine*, en ligne le 30/12/20. DOI: 10.1056/NEJMra2035343

Bon à savoir

## **COVID-19 : arbre décisionnel du KCE pour la prise en charge à domicile des patients atteints d'une forme sévère de COVID-19, en cas de saturation des hôpitaux**

Le 15 janvier, le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)<sup>1</sup> a publié sur son site Web un arbre décisionnel pour la prise en charge à domicile de patients atteints de COVID-19 et qui se trouvent dans un état préoccupant, que les soignants de première ligne peuvent utiliser **en cas de saturation des hôpitaux** : voir le site Web du KCE. Pour l'arbre décisionnel, cliquez [ici](#).

Le KCE a validé cet arbre décisionnel à la demande de, et en collaboration avec le *Collège de Médecine Générale*, et en concertation avec plusieurs partenaires (dont Domus Medica, la SSMG, l'AFMPS, le Conseil Supérieur de la Santé, Sciensano).

En cas de saturation des hôpitaux, le principe de la démarche est de permettre de garder ces patients à domicile en les plaçant sous surveillance intensifiée afin d'identifier très rapidement tout risque d'aggravation. L'arbre décisionnel structure et hiérarchise les balises qui permettent aux soignants de première ligne – aidés par les proches – d'évaluer à tout moment l'état du malade et de pouvoir l'hospitaliser immédiatement si nécessaire.

Cet arbre décisionnel contient également des éléments utiles pour les patients qui refusent d'être hospitalisés.

Toute mise à jour de l'arbre décisionnel sera communiquée. Un rapport scientifique sur cet arbre décisionnel sera publié sous peu sur le site Web du KCE.

### **Note**

- Pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19 : voir les "Actualités COVID-19" sur notre site Web.

### **Sources spécifiques**

1. Centre fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). Soins ambulatoires aux patients Covid-19 dans le contexte d'une saturation des hôpitaux belges. Cliquez [ici](#) (15/01/21)



Folia 'Soins aux Personnes Âgées'

## **Post infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée : modifications dans le formulaire de soins aux personnes âgées**

La rédaction du Formulaire des soins aux personnes âgées a modifié sa sélection de médicaments pour les chapitres « Post infarctus du myocarde » et « Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée » (voir modifications principales).

Afin de simplifier le Formulaire des soins aux personnes âgées, il a été décidé, dans la mesure du possible, de ne sélectionner qu'une seule molécule par classe de médicaments.

Pour les indications « post infarctus du myocarde » et « insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée », la sélection se range derrière celles du chapitre hypertension artérielle :

- le lisinopril est l'IECA sélectionné
- le bisoprolol est le bêta-bloquant sélectionné

Ces deux molécules ont été étudiées dans les indications hypertension, post-infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque, elles sont faciles à utiliser (une fois par jour) et leur coût est raisonnable. En outre, le bisoprolol présente des caractéristiques qui sont favorables à son utilisation dans ce contexte, à savoir un effet bêta-bloquant cardiosélectif avec une longue durée d'action. Les 2 chapitres ont par ailleurs été mis à jour en tenant compte des dernières publications sur le sujet.



- Modifications principales '**Post infarctus du myocarde**' :
  - Un IECA doit être envisagé chez tous les patients, si aucune contre-indication n'est observée. Ils ne sont plus réservés uniquement aux patients atteints d'insuffisance cardiaque ou qui présentent des signes de dysfonctionnement ventriculaire gauche.
  - Pour des raisons de simplification de notre formulaire (2 IECA différents étaient sélectionnés jusqu'à présent dans le chapitre cardiologie), le lisinopril remplace le ramipril en post infarctus du myocarde. Le lisinopril a été étudié dans les indications pour lesquelles un IECA est sélectionné dans ce formulaire (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, post-infarctus du myocarde), il est facile à administrer (1 fois/jour) et son prix est raisonnable.
  - Nous changeons également le bêta-bloquant sélectionné, pour des raisons similaires. Nous optons pour le bisoprolol, qui remplace le métoprolol. Le bisoprolol a été étudié dans plusieurs indications (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, post-infarctus du myocarde). De plus, il présente des caractéristiques favorables à son utilisation dans ce contexte, il est cardiosélectif à longue durée d'action. Son utilisation est simple (1 fois/jour) et son prix raisonnable.
  - Certaines études suggèrent qu'avec la prise en charge actuelle de l'infarctus aigu du myocarde, l'administration systématique de bêta-bloquants en prévention secondaire est devenue moins importante (voir le Répertoire commenté des médicaments). En cas d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction ventriculaire post-infarctus, la recommandation de prescrire un bêta-bloquant n'est pas remise en cause.
- Modifications principales '**Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée**' :
  - Pour des raisons de simplification de notre formulaire (2 IECA différents étaient sélectionnés jusqu'à présent dans le chapitre cardiologie), le lisinopril remplace l'énalapril dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée. L'énalapril, le captopril, le lisinopril et le ramipril ont été évalués chez des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque, sans preuve d'une différence entre eux en termes d'efficacité. Le lisinopril a été étudié dans les indications pour lesquelles un IECA est sélectionné dans ce formulaire (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, post-infarctus du myocarde), il est facile à administrer (1 fois/jour) et son prix est raisonnable.
  - Nous changeons également le bêta-bloquant sélectionné, pour des raisons similaires. Nous optons pour le bisoprolol qui remplace le carvedilol. Le bisoprolol a été étudié dans plusieurs indications (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, post-infarctus du myocarde). De plus, il présente des caractéristiques favorables à son utilisation dans ce contexte, il est cardiosélectif à longue durée d'action. Son utilisation est simple (1 fois/jour) et son prix raisonnable.

## **Auditorium: l'accréditation pour les pharmaciens hospitaliers a été approuvée**

L'accréditation pour les pharmaciens hospitaliers pour les e-learning 'Quiz Médication automne 2020' et 'Guide d'utilisation du Répertoire' a été approuvée. Les certificats peuvent à présent être téléchargés au bas de l'apprentissage en ligne.

N'avez-vous pas encore complété ces apprentissages en ligne ? Terminez-les pour télécharger votre certificat : <https://auditorium.flowsparks.com/>.

## Un nouveau Quiz Médication - Nouvel An 2021

Commencez votre année du bon pied avec le troisième Quiz Médication, désormais disponible sur notre Auditorium, la plateforme d'apprentissage en ligne du CBIP.

Le Quiz Médication est composé d'une dizaine de cas tirés de la pratique. Les études de cas ont été développées par la *British Pharmacological Society* et adaptées au contexte belge par le CBIP.

Le Quiz Médication vous permet de renforcer vos connaissances en matière de médication et de prescription sûre. Reconnaissez-vous cet effet indésirable ? À quelle interaction devez-vous faire attention ? Comment calculer la bonne dose ? Comment assurer le suivi de ce médicament ? Et quelles informations donner au patient ? Des questions pertinentes vous seront soumises concernant des médicaments couramment utilisés et des pathologies communes. Si la réponse ne vous vient pas tout de suite, vous pouvez la chercher dans le Répertoire en utilisant les liens prévus à cet effet.

Les e-learning sont gratuits. Une fois inscrit, vous avez accès à tous les modules. Si vous réussissez le module en tant que médecin ou pharmacien, vous obtenez des unités d'accréditation.

Intéressé(e) ? Découvrez dès maintenant dans notre Auditorium le Quiz Médication 3 - édition Nouvel An 2021.

Durée totale : 30 minutes.

## Informations récentes janvier 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications □

### Nouveautés en première ligne

- vaccin contre la COVID-19
- Vinceel® (médicament homéopathique)

### Nouveautés en médecine spécialisée

- brolucizumab
- filgotinib

### Nouveautés en oncologie

- lorlatinib

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

- lésinurad
- estrogènes + bazédoxifène
- ocriplasmine
- inosine-pranobex

### Autres modifications

- ranitidine: suspension d'autorisation de mise sur le marché
- Direct Healthcare Professional Communications
- 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).

Les infos récentes de ce mois de janvier 2021 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 5 janvier. Les nouveautés ou suppressions signalées après cette date seront reprises dans les infos récentes du mois de février.

### Nouveautés en première ligne

#### Vaccin contre la COVID-19 (Comirnaty®▼)

Le **Comirnaty®** (▼ chapitre 12.1.1.15., vaccin COVID-19 BNT162b2 à ARNm de BioNTech/Pfizer) est le premier **vaccin contre la COVID-19** mis sur le marché et autorisé pour la vaccination des adultes et adolescents à partir de l'âge de 16 ans. Il a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle [au sujet des autorisations de mise sur le marché conditionnelles, voir [Folia septembre 2018](#)].

- Le Comirnaty® contient des brins d'ARNm chimiquement modifiés codant la protéine Spike du virus, qui lie le virus au récepteur ACE2 sur les cellules cibles. L'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques.
- Une protection de 95% contre la COVID-19 symptomatique, confirmée par PCR au moins 7 jours après la deuxième dose de vaccin, a été observée dans la population incluse dans l'étude de phase 2/3. Il y a très fréquemment des effets indésirables locaux, fréquemment des effets indésirables généraux de courte durée (surtout fatigue, céphalées, fièvre) et exceptionnellement des réactions anaphylactiques (estimées à 1/100.000) pour lesquelles une observation du patient durant 15 minutes est conseillée.<sup>1,2</sup> Les effets indésirables peuvent être signalés à l'AFMPS via [celien](#).
- Pour une évaluation plus complète de ce vaccin, voir [Folia janvier 2021](#).
- Pour les questions plus générales concernant les vaccins contre la COVID-19, voir le site de l'AFMPS: [questions et réponses sur les vaccins contre la COVID-19](#).
- A ce stade, il n'est pas disponible en officine mais distribué via un circuit parallèle.

#### Administration et posologie

- Le Comirnaty® doit être stocké entre -90° et -60°C, et peut ensuite être conservé 5 jours au frigo. La décongélation et la préparation du vaccin doivent respecter une procédure très stricte.

- 2 injections intramusculaires à au moins 21 jours d'intervalle. La nécessité d'une dose de rappel n'est pas connue.

## Vinceel®

La spécialité **Vinceel**® (chapitre 20.4.) est un médicament homéopathique utilisé pour le soulagement des maux de gorge, de l'enrouement, des douleurs buccales et des aphtes (synthèse du RCP). L'utilisation de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants. Il n'existe aucune preuve valable d'une efficacité supérieure des médicaments homéopathiques par rapport au placebo [voir Folia de novembre 2010 et Folia de janvier 2018].<sup>3</sup>  
Coût: 9,95 € non remboursé au 1<sup>er</sup> janvier 2021.

## Nouveautés en médecine spécialisée

### brolocizumab (Beovu®▼▼)

Le **brolocizumab** (Beovu®▼▼, chapitre 16.10.1.) est indiqué dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez l'adulte (synthèse du RCP).

**Commentaire du CBIP:** tous les inhibiteurs du VEGF utilisés dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la DMLA semblent être aussi efficaces les uns que les autres.<sup>4</sup> Le profil des effets indésirables du brolocizumab est semblable à celui de l'aflibercept et du ranibizumab.<sup>4-6</sup> L'usage du brolocizumab est uniquement hospitalier.

### Innocuité

Le profil d'effets indésirables et les contre-indications du brolocizumab sont les mêmes que ceux de l'aflibercept et du ranibizumab (voir chapitre 16.10.1.).<sup>4-6</sup>

Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.

**Coût:** 663€ pour une dose de traitement, non remboursé au 1<sup>er</sup> janvier 2021.

### filgotinib (Jyseleca®▼▼🔥)

Le **filgotinib** (Jyseleca®▼▼🔥, chapitre 12.3.2.5.) est un nouvel inhibiteur des Janus kinases (JAK) indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (*disease modifying antirheumatic drugs* ou DMARD)(synthèse du RCP).

**Commentaire du CBIP:** Comme pour les autres inhibiteurs de JAK, la place du filgotinib est réservée aux patients ne répondant pas aux traitements de fond conventionnels (cDMARD). Selon la ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR), il n'y a pas de préférence entre les DMARD biologiques et les inhibiteurs de JAK (voir aussi Folia d'octobre 2020).<sup>7</sup> Le filgotinib + méthotrexate s'est montré non-inférieur à l'adalimumab + méthotrexate pour induire un faible niveau d'activité ou la rémission de la maladie, après 12 semaines.<sup>8</sup> Il n'y a pas d'études comparatives à d'autres inhibiteurs de JAK. L'efficacité et la sécurité à long terme des inhibiteurs de JAK ne sont pas encore bien connues. Des effets indésirables parfois graves ont été rapportés.

### Innocuité

- Les contre-indications, effets indésirables et précautions particulières sont similaires à ceux des autres inhibiteurs des protéines kinases non oncologiques (voir chapitre 12.3.2.5.).<sup>9</sup>
- Certains cancers de la peau ont été rapportés chez des patients traités par le filgotinib. Il existe cependant déjà un risque accru de cancer, surtout de lymphome et de cancer de la peau, dans la

plupart des affections inflammatoires chroniques. L'apparition d'affections malignes ne peut être exclue pour aucun immunosuppresseur.

- Du matériel *Risk Minimization Activities* (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.

**Coût:** 2.677,11 € pour 3 mois, non remboursé au 1<sup>er</sup> janvier 2021.

## Nouveautés en oncologie

### lorlatinib (Lorviqua® ▼ 🚫)

**Le lorlatinib (Lorviqua® ▼ 🚫**, chapitre 13.2.2.1) est un inhibiteur de protéines kinases indiqué pour le traitement de certains cancers bronchiques non à petites cellules, après échec d'autres traitements (synthèse du RCP). Les effets indésirables, en particulier neurologiques et métaboliques, sont nombreux et fréquents, et le risque d'interactions médicamenteuses est élevé.

Le lorlatinib Il a reçu une [autorisation de mise sur le marché conditionnelle](#) [au sujet des autorisations de mise sur le marché conditionnelles, voir [Folia septembre 2018](#)].

#### Innocuité

- Le principal motif d'arrêt de traitement dans les études était la survenue d'effets indésirables neurologiques.<sup>10</sup>
- Effets indésirables les plus fréquents (1-10%) : troubles cognitifs, de l'humeur, de la parole, de la vision, hallucinations, céphalées, neuropathies périphériques, troubles gastro-intestinaux, fatigue, oedèmes, myalgies, arthralgies, pneumopathies, éruptions cutanées, anémie, prise de poids, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, élévation des amylases et des lipases. Des troubles de la conduction et du rythme cardiaque sont aussi possibles.
- Interactions:
  - Le lorlatinib est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.)
  - Augmentation du risque de troubles de la conduction et du rythme cardiaque en cas d'association avec des médicaments bradycardisants ou des médicaments pouvant provoquer un bloc auriculo-ventriculaire.
- Précautions particulières
  - Le risque d'effets indésirables neurologiques, respiratoires, cardiaques et métaboliques justifie une attention particulière, en particulier chez les patients à risque.
  - Il est conseillé de contrôler les facteurs suivants avant l'instauration et pendant le traitement: lipides, amylases, lipases, ECG.
  - Le lorlatinib est déconseillé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère<sup>11-13</sup>

**Coût:** 5.870€ pour un mois de traitement, non remboursé au 1<sup>er</sup> janvier 2021.

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

### lésinurad (Zurampic®)

Le **lésinurad (Zurampic®**, chapitre 9.3.3.), un uricosurique, est retiré du marché. Pour le traitement de seconde intention dans la prévention des crises de goutte, le seul uricosurique disponible est le probénécid, à prescrire en magistrale [voir aussi 9.3. Goutte].

### estrogènes + bazédoxifène (Duavive®)

L'association d'**estrogènes + bazédoxifène (Duavive®**, chapitre 6.3.5.), utilisée pour le traitement des

bouffées de chaleur liées à la ménopause, est en interruption de commercialisation. Elle constituait une option peu documentée pour les femmes chez qui les progestatifs n'étaient pas indiqués (contre-indications des progestatifs voir Répertoire chapitres 6.2.1. et 6.2.2.).

### ocriplasmine (Jetrea®)

L'ocriplasmine (Jetrea®, chapitre 16.10.2.), utilisée en injection intravitréenne dans le traitement de la traction vitréo-maculaire, est retirée du marché.

### inosine-pranobex (Isoprinosine®)

L'inosine-pranobex (Isoprinosine®, chapitre 12.3.2.6.5.), un stimulant des réponses immunitaires utilisé dans la leucoencéphalite sclérosante subaiguë, est retiré du marché.

## Autres modifications

### Ranitidine: suspension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)

La Commission européenne a décidé, sur base de l'avis de l'Agence européenne des médicaments (EMA), de suspendre toutes les autorisations de mise sur le marché des spécialités à base de ranitidine dans tous les Etats membres. En Belgique la ranitidine était déjà de fait retirée du marché depuis octobre 2019, suite à la découverte de NDMA dans certains lots. Il n'y a plus d'antihistaminiques H2 disponibles en Belgique. Pour plus de détails et propositions d'alternatives, voir le Bon à Savoir d'octobre 2019.

## Direct Healthcare Professional Communications

Les *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC) également connus sous le nom de « *Dear Doctor Letter* » sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, généralement à la demande de l'EMA ou de l'AFMPS, afin d'informer sur les risques potentiels liés à l'utilisation de certains médicaments, ainsi que sur les mesures ou les recommandations permettant de limiter ces risques.

Voici les DHPC récemment approuvées par l'AFMPS/l'EMA:

- **Solu-Medrol S.A.B.® et Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial® (méthylprednisolone):** Changement de formulation qui passe d'une formulation contenant du lactose à une formulation sans lactose (disponible à partir du 01.01.2021): [https://www.afmps.be/sites/default/files/content/dhpc\\_solu-medrol\\_fr\\_-\\_website\\_0.pdf](https://www.afmps.be/sites/default/files/content/dhpc_solu-medrol_fr_-_website_0.pdf)
- **Briviact® (brivaracetam 10 mg/ml) solution buvable:** Flacons à goulot étroit: <https://www.afmps.be/sites/default/files/DHPC%20Briviact%20FR%20-%20Website.pdf>
- **Métamizole:** Risque de lésion hépatique induite par le médicament: <https://www.afmps.be/sites/default/files/DHPC%20Metamizole%20FR%20-%20Website.pdf>
- **Kaletra® (lopinavir/ritonavir):** Solution buvable boîte de 2 flacons contenant 2 seringues doseuses de 2 ml pour administration orale – Présence de particules d'amide dans les seringues doseuses de 2 ml.: <https://www.afmps.be/sites/default/files/DHPC%20Kaletra%20Fr%20-%20Website.pdf>

## Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

- Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.
- Le risdiplam (Risdiplam®, avec pour indication l'amyotrophie spinale de Type 2 chez les patients  $\geq 2$  ans), 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: Risdiplam®.



## Sources générales

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 21/12/2020
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 21/12/2020
- Martindale, The Complete Drug Reference <https://www.micromedexsolutions.com/>, consulté la dernière fois le 17/12/2020

## Sources spécifiques

- 1 Comirnaty®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 2 Castells et al. Maintaining safety with SRAS-CoV-2 vaccines, N Eng J Med, en ligne le 30 déc 2020. DOI: 10.1056/NEJMra2035343
- 3 Vinceel® - Résumé des caractéristiques du produit
- 4 Brolocizumab (Beovu) for Age-Related Macular Degeneration, The Medical Letter, 2020; 62(1591): 23-4.
- 5 Beovu®- Résumé des Caractéristiques du Produit
- 6 EMA EPAR-Assessment Report Beovu® :[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/prevymis-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/prevymis-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 7 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
- 8 Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of filgotinib for patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate:finch1 primary outcome results. Ann Rheum Dis 2019;78:77–8
- 9 Jyseleca®- Résumé des Caractéristiques du Produit
- 10 Lorlatinib for non-small cell lung cancer. Aust Prescr 2020;43:216-7.<https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.065>
- 11 Lorviqua®- Résumé des Caractéristiques du Produit
- 12 EMA EPAR-Assessment Report Lorviqua® :[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 13 LRP : lorlatinib (Lorviqua®) et cancers bronchiques après échec d'au moins un inhibiteur de l'ALK- La Revue Prescrire, juillet 2020, 40(441) : 494

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Interaction entre citalopram et oméprazole : risque de mort subite ?

Il est bien connu que l'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine citalopram peut provoquer un allongement de l'intervalle QT et ainsi augmenter le risque de torsades de pointes, et de mort subite. Vu que le citalopram est un substrat du CYP2C19 et que l'oméprazole est un inhibiteur de cet enzyme [voir Tableau Ic dans Intro 6.2.3. du Répertoire commenté des médicaments], il a été suggéré que cette interaction pourrait conduire à un risque accru de mort subite lorsque ces médicaments fréquemment prescrits sont utilisés ensemble.

Dans le *Journal of the American Heart Association*<sup>1</sup>, a été publiée une étude de cohorte rétrospective, discutée dans *La Revue Prescrire*<sup>2</sup>, montrant un risque accru de mort subite en cas de traitement avec le citalopram seul [HR 1,3 ; IC à 95 % de 1,2 à 1,5]. L'augmentation du risque était supérieure en cas de traitement concomitant de citalopram et d'oméprazole [HR 2,2 ; IC à 95 % de 1,8 à 2,8].



- Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective taiwanaise. Dans une telle étude, on utilise des données qui n'avaient pas été spécialement obtenues à des fins d'étude. L'analyse est basée sur des données de remboursement, avec une durée médiane du follow-up de 10 à 12 ans.
- L'étude a examiné les cas d'arrêt cardiaque soudain dans 4 groupes.
  - Patients traités par l'oméprazole seul (n = 31.090) : pas d'augmentation du risque d'arrêt cardiaque soudain.
  - Patients traités par le citalopram seul (n = 3.382) : augmentation limitée du risque d'arrêt cardiaque soudain en comparaison avec le groupe témoin (HR 1,3 ; IC à 95 % de 1,2 à 1,5).
  - Patients traités par citalopram + oméprazole (n = 405) : doublement du risque en comparaison avec le groupe témoin (HR 2,2 ; IC à 95 % de 1,8 à 2,8).
  - Le groupe témoin (n = 141.508) : patients traités par un antidépresseur n'exposant pas à un risque d'allongement de l'intervalle QT et/ou un autre inhibiteur de la pompe à protons.

Les résultats de cette étude renforcent la suspicion que l'oméprazole, par inhibition du CYP2C19 et augmentation consécutive des concentrations plasmatiques de citalopram, conduit à un risque accru de mort subite par allongement du QT.

### Quelques commentaires

- Il s'agit ici d'une interaction possible entre deux médicaments fréquemment prescrits, y compris en Belgique. D'où l'intérêt d'obtenir via une étude formelle plus de données concernant la possibilité d'une conséquence très grave de cette interaction, l'arrêt cardiaque soudain.
- Idéalement, ces données devraient être obtenues par une étude randomisée, contrôlée en double aveugle. L'incidence attendue de cet accident est (heureusement) très faible, ce qui implique qu'un nombre important de patients devraient être inclus dans une telle étude pour pouvoir se prononcer sur ce risque. Il est illusoire de penser qu'avec de tels nombres une étude randomisée en double aveugle puisse être réalisée. C'est la raison pour laquelle l'étude discutée ici est de type observationnel, avec toutes les incertitudes concernant les conclusions.
- Vu que les propriétés de l'escitalopram et de l'ésoméprazole sont respectivement très proches de celles du citalopram et de l'oméprazole, les résultats de l'étude discutée ici sont probablement aussi pertinents pour ces médicaments.
- On ignore si les risques avec l'oméprazole existent aussi avec d'autres IPP, p ex le lansoprazole qui inhibe aussi le CYP2C19, et avec d'autres inhibiteurs du CYP2C19.

### Avis pour la pratique

Bien que cette étude observationnelle ne permette pas de démontrer une relation causale, les résultats encouragent une utilisation prudente de l'association (es)citalopram + (és)oméprazole. De plus, il n'est pas exclu que le risque de mort subite augmente aussi en cas de traitement concomitant de

(es)citalopram avec d'autres inhibiteurs du CYP2C19, dont les inhibiteurs puissants (notamment fluconazole et voriconazole, voir Tableau Ic dans le Répertoire.

## Sources spécifiques

- 1 Wu W-T, Tsai C-T, Chou Y-C et al. Cardiovascular Outcomes Associated With Clinical Use of Citalopram and Omeprazole: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Am Heart Assoc.* 2019;8:e011607 (doi: 10.1161/JAHA.118.011607)
- 2 Citalopram + oméprazole : morts subites. *La Revue Prescrire* 2020;40: 591

### 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.