

**FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUILLET 2022****INTRO :**

Ce mois-ci dans les Folia

**ARTICLES**

En dépit de quelques nouvelles publications, les données probantes issues d'études randomisées pour un objectif tensionnel plus strict dans le traitement antihypertenseur restent insuffisantes

Deux revues *Cochrane* actualisées en 2020 confirment l'insuffisance de données probantes issues d'études randomisées pour étayer la plus-value d'un objectif tensionnel plus strict par rapport à la cible traditionnelle de 140/90 mmHg. Deux études plus récentes publiées en 2021 ne modifient pas cette conclusion.

Impact de la supplémentation en vitamine D sur la mortalité

L'étude D-Health est une RCT à grande échelle qui montre que la prise préventive de compléments de vitamine D à fortes doses mensuelles dans une population de personnes âgées de plus de 60 ans n'a pas d'effet sur la mortalité totale.

Critique des critères d'évaluation intermédiaires en oncologie

L'utilisation de certains critères d'évaluation intermédiaires dans les études est source d'incertitude quant à l'avantage clinique réel de nombreux médicaments antitumoraux.

La variole du singe : quelques sources d'informations actualisées (mise à jour 15/06/22)

**BON À SAVOIR**

Le Répertoire « édition 2022 »: dernière série de chapitres mis à jour

**INFORMATIONS RÉCENTES**

juin 2022: nouveautés, suppressions, autres modifications

**Nouveautés en première ligne**

- colécalciférol 10 000 UI/ml (Thorens®)

**Nouveautés en médecine spécialisée**

- risdiplam (Evrysdi®)
- tixagévimab + cilgavimab (Evusheld®▼)

**Nouvelles formes**

- tofacitinib solution buvable (Xeljanz®▼)

**Médicaments homéopathiques**

- Actheane® Coryzalia®
- Actheane® Coryzalia®

**Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)**

- maltol ferrique (Feraccru® )

**Autres modifications**

- Remboursements
- Prescription
- Direct Healthcare Professional Communications

**PHARMACOVIGILANCE****Vitamine D : surdosage accidentel chez le nourrisson et l'enfant**

Le Centre antipoison français a reçu plusieurs notifications de surdosage en vitamine D chez des nourrissons et des enfants. Le présent article examine ces cas et souligne les problèmes qui peuvent survenir lors de l'administration de la vitamine D à des nourrissons.

## Ce mois-ci dans les Folia

De nombreux médicaments contre les tumeurs cancéreuses ont été autorisés ces dernières années. Pour évaluer le profil d'efficacité, les études cliniques utilisent souvent des critères d'efficacité intermédiaires (par exemple la taille de la tumeur mesurée par imagerie). Nous discutons la pertinence de ces critères intermédiaires par rapport à des critères plus cliniquement pertinents. Étant donné le coût élevé de ces médicaments antitumoraux et l'efficacité incertaine de certains d'entre eux, les exigences des autorités de santé pour les autorisations de mise sur le marché conditionnelles devraient être complétées par des études de confirmation plus rigoureuses.

Dans le domaine de l'hypertension artérielle, des cibles tensionnelles plus strictes ont été préconisées par des sociétés scientifiques. Les avantages éventuels d'un contrôle plus strict de la tension artérielle doivent être évalués en tenant compte également des inconvénients qui y sont associés.

Nous discutons l'influence d'un traitement préventif en vitamine D sur la mortalité, de même que le risque de surdosage en vitamine D chez l'enfant.

Des cas de « variole du singe » (monkeypox) surviennent en Europe et nécessitent une surveillance sanitaire étroite. Nous renvoyons à quelques sources d'information utiles et actualisées.

## En dépit de quelques nouvelles publications, les données probantes issues d'études randomisées pour un objectif tensionnel plus strict dans le traitement antihypertenseur restent insuffisantes

Ces dernières années, les sociétés américaine et européenne de cardiologie ont resserré les valeurs cibles préconisées dans leurs directives pour le traitement de l'hypertension. Lorsque nous avons commenté ces directives, nous avons souligné que ces objectifs tensionnels plus stricts ne reposaient pas sur des preuves suffisantes.

Deux revues Cochrane actualisées à l'automne 2020 confirment l'insuffisance de données probantes issues d'études randomisées pour étayer la plus-value d'un contrôle plus strict de la tension artérielle (valeur cible < 135/85 mmHg, voire moins) par rapport à un contrôle moins strict de la tension artérielle (valeur cible < 140/90 mmHg), et ce tant dans la population générale de patients hypertendus que parmi les patients avec hypertension et maladie cardiovasculaire existante. Les deux revues ont montré des avantages limités sur le plan de la morbidité cardiovasculaire, mais les différences n'étaient pas statistiquement significatives pour tous les critères d'évaluation et il n'y avait pas de gain en termes de mortalité cardiovasculaire et totale.

Deux études publiées dans le courant de l'année 2021 semblent à première vue fournir des données complémentaires pour étayer des cibles tensionnelles plus strictes: une méta-analyse de la *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* et STEP, une étude randomisée chinoise. À y regarder de plus près, ce n'est toutefois pas le cas. Ces publications ne sont pas davantage en mesure de fournir des données probantes suffisantes pour étayer des cibles tensionnelles plus strictes.

Pour certains sous-groupes, un contrôle strict de la tension artérielle pourrait représenter un bénéfice, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour définir les sous-groupes concernés.

Ces dernières années, les grandes directives américaine et européenne pour le traitement de l'hypertension ont encore resserré les valeurs cibles. La directive américaine a même étendu la définition de l'hypertension, abaissant de ce fait les cibles tensionnelles (< 130/80 mmHg)<sup>1</sup>. La directive européenne a maintenu la définition de l'hypertension de même que, dans un premier temps, la valeur cible de 140/90 mmHg pour le traitement, mais elle indique que, si le traitement est bien toléré, il conviendrait de viser une valeur cible inférieure pour tous les patients (130-139 mmHg de tension systolique, voire moins pour les patients âgés de moins de 65 ans)<sup>2</sup>. Dans notre discussion des deux directives (voir Folia de mars 2018 et Folia de mars 2019), nous soulignions déjà que l'ensemble des recommandations formulées dans les deux directives, dont ces valeurs cibles, ne sont pas suffisamment étayées par des données probantes. L'abaissement de ces valeurs cibles repose principalement sur l'étude SPRINT (voir Folia de février 2016) ou sur des méta-analyses dont la majorité des patients était fourni par cette étude vivement critiquée.

### Deux revues Cochrane

Deux revues Cochrane actualisées à l'automne 2020, qui incluent toutes deux l'étude SPRINT, confirment l'insuffisance de données probantes issues d'études randomisées pour étayer la plus-value d'un contrôle plus strict de la tension artérielle (valeur cible < 135/85 mmHg, voire moins) par rapport à un contrôle moins strict de la tension artérielle (valeur cible < 140/90 mmHg), et ce tant dans la population générale de patients hypertendus que parmi les patients avec hypertension et maladie cardiovasculaire existante<sup>3,4</sup>.

### Population générale de patients hypertendus

La revue portant sur la population générale de patients hypertendus trouve des bénéfices limités, statistiquement significatifs, d'un contrôle strict de la tension artérielle en termes d'incidence d'infarctus aigu du myocarde et d'insuffisance cardiaque congestive (et un bénéfice tout juste non significatif en termes d'AVC). Aucun bénéfice n'est observé sur le plan de la mortalité cardiovasculaire et totale (voir « + plus d'infos »)<sup>3</sup>. Les résultats de l'étude SPRINT pèsent lourd dans l'analyse de la morbidité cardiovasculaire (infarctus aigu du myocarde, AVC et insuffisance cardiaque congestive) et les auteurs considèrent ces résultats comme des « données probantes de faible certitude » en raison principalement de l'absence de procédure en aveugle. Les résultats de l'analyse de la mortalité cardiovasculaire sont en revanche considérés comme des « données probantes de certitude élevée ».

Les auteurs ont également effectué une analyse de « tous les événements indésirables graves ». Ce groupe reprend tous les événements fatals ou menaçant le pronostic vital, ainsi que tous les événements nécessitant une intervention ou une hospitalisation (ou une prolongation de l'hospitalisation) ou entraînant des limitations durables du fonctionnement; cette notion couvre donc à la fois les événements cardiovasculaires graves et les effets indésirables graves. Cette analyse ne révèle pas de différence entre les deux stratégies (voir « + plus d'infos »). Voilà qui semble indiquer que les éventuels bénéfices d'un contrôle strict de la tension artérielle en termes de morbidité cardiovasculaire sont annulés par une augmentation d'effets indésirables graves (hypotension, syncope, bradycardie, troubles du rythme, hyperkaliémie, angio-œdème et insuffisance rénale aiguë ou chronique).

## Patients avec hypertension et maladie cardiovasculaire existante

La revue qui se limitait aux patients atteints d'hypertension et de maladie cardiovasculaire existante (antécédent d'infarctus aigu du myocarde, d'AVC, d'artériopathie périphérique ou d'angor) n'observe pas non plus de bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire et totale avec un contrôle strict de la tension artérielle<sup>4</sup>. En ce qui concerne les événements cardiovasculaires, les auteurs observent un bénéfice limité, mais statistiquement significatif, en faveur d'un contrôle strict de la tension artérielle. En revanche, ils n'observent pas de différence entre les deux stratégies en ce qui concerne les « événements indésirables graves » (décès, survenue d'événements cardiovasculaires ou effets indésirables graves) (voir « + plus d'infos »).

## Quelques réflexions

- D'une part, les résultats de la revue Cochrane dans la population générale de patients hypertendus concordent avec ceux d'un certain nombre de revues antérieures. D'autre part, ils **contrastent** avec les résultats de certaines autres revues, ainsi qu'avec les directives susmentionnées<sup>1,2</sup>. Les auteurs avancent plusieurs **explications** à cela.
  - Les auteurs des revues Cochrane ont choisi d'inclure uniquement des études qui appliquaient, dans les deux groupes, les actuelles valeurs cibles préconisées pour un contrôle tensionnel strict et moins strict, tandis que d'autres revues ont également inclus des études plus anciennes appliquant des cibles aujourd'hui dépassées dans au moins un des deux groupes.
  - De plus, certaines autres revues ont effectué leurs analyses sur la base des valeurs tensionnelles effectivement atteintes, et non sur les valeurs tensionnelles cibles, ce qui annulait la randomisation.
  - D'autres revues encore ont inclus des études comparant des doses standard d'antihypertenseurs à des doses élevées, qui n'étaient pas ajustées en fonction de valeurs cibles.
  - Enfin, un dernier groupe de revues a également recouru à des comparaisons indirectes (méta-analyse en réseau).
  - Souvent, les effets négatifs d'un contrôle strict de la tension artérielle n'étaient pas (suffisamment) pris en compte.
  - Les auteurs de la revue Cochrane ont par ailleurs exclu quelques études qui n'exprimaient pas les valeurs cibles en tension systolique et/ou diastolique (mais, par exemple, en tension artérielle moyenne sur 24 heures).
- Les patients de la revue Cochrane dans la population générale de patients hypertendus étaient relativement âgés (63 ans en moyenne) et étaient exposés à un risque cardiovasculaire modéré à élevé ; les résultats ne peuvent donc pas être simplement extrapolés à d'autres populations. Les auteurs n'excluent pas qu'un contrôle strict de la tension artérielle puisse représenter un bénéfice pour certains sous-groupes, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour définir les sous-groupes concernés.
- Selon les résultats de la revue Cochrane portant sur les patients avec hypertension et maladie cardiovasculaire existante, cela ne semble pas être le cas pour ces patients. Néanmoins, aucune des études reprises n'avait exclusivement inclus des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire existante, ce qui est une limite: seuls des sous-groupes d'études (beaucoup) plus vastes ont été utilisés dans les analyses. Les auteurs signalent que 3 études de grande envergure sont actuellement en cours dans cette population spécifique. Peut-être celles-ci pourront-elles apporter plus de clarté.
- Le critère d'évaluation « événements indésirables graves » n'était un critère d'évaluation que dans une minorité des études incluses ; pour les autres études, les auteurs de la revue ont fait leurs calculs sur la base des données disponibles (données en rapport avec d'autres critères d'évaluation et effets indésirables), ce qui n'a pas été toujours simple, voire qui a parfois été impossible. Les auteurs admettent qu'il peut s'agir d'une source de biais.
- Les auteurs déplorent le rapportage insuffisant des effets indésirables dans les études incluses, qui a compliqué l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

## La méta-analyse de la *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* (BPLTTC) et l'étude STEP

Deux études, publiées dans le courant de 2021, semblent à première vue fournir des preuves supplémentaires, issues d'études randomisées, pour étayer les objectifs tensionnels plus stricts avancés dans certaines directives. Ce n'est toutefois pas le cas quand on y regarde de plus près.

## La méta-analyse de la *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* (BPLTTC)

Nous avons d'une part la vaste méta-analyse<sup>5</sup> (48 études, 344 716 participants) de la *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* (BPLTTC), selon laquelle toute baisse de 5 mmHg de la tension artérielle systolique s'accompagnerait d'une diminution de 10% du nombre d'événements cardiovasculaires, et ce indépendamment des valeurs tensionnelles initiales du patient ou de la présence/absence d'affections cardiovasculaires. Or, la diminution du nombre d'événements cardiovasculaires n'était pas associée à une régression de la mortalité totale. Sur la base de leurs constatations, les auteurs plaident en faveur d'un

traitement antihypertenseur pour tous les patients exposés à un risque cardiovasculaire modéré à élevé, y compris si leurs valeurs tensionnelles se situent déjà dans l'intervalle actuellement considéré comme normal.

Cette méta-analyse n'inclut toutefois pas uniquement des études qui comparent un contrôle tensionnel strict à un contrôle tensionnel moins strict (seulement 8 des 48 études incluses). Elle comprend également des études contrôlées contre placebo et des études comparant différents types d'antihypertenseurs entre eux (sans qu'il soit effectivement question de groupes sous traitement plus ou moins intensif). Cette méta-analyse ne doit donc en aucun cas être considérée comme une étude ayant comparé des cibles tensionnelles strictes à des cibles moins strictes. Il n'est pas certain que les résultats de cette méta-analyse puissent être extrapolés à la population générale, surtout en ce qui concerne les personnes dont les valeurs tensionnelles sont jugées normales selon les directives actuelles. Par ailleurs, cette analyse n'a pas accordé la moindre attention aux effets indésirables, ce qui empêche d'évaluer le rapport entre les bénéfices éventuels de cibles tensionnelles plus strictes et les risques qui pourraient y être associés.

## L'étude STEP

D'autre part, nous avons l'étude STEP, une vaste étude (8 511 participants) chinoise publiée à l'automne 2021, qui a trouvé un large écho à l'échelle internationale<sup>6</sup>. Dans cette étude randomisée auprès de patients âgés hypertendus ou déjà sous traitement antihypertenseur, les investigateurs ont noté significativement moins d'événements cardiovasculaires dans le groupe associé à une cible tensionnelle plus stricte (110-130 mmHg de tension systolique) que dans le groupe associé à une cible tensionnelle moins stricte (130-150 mmHg de tension systolique). Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire ou globale. En revanche, une hypotension est survenue significativement plus souvent chez les patients du groupe soumis à une cible tensionnelle plus stricte.

L'étude a été conduite dans une population exclusivement chinoise. La physiopathologie et les facteurs de risque d'hypertension et d'affections cardiovasculaires diffèrent fortement entre la population orientale et la population occidentale, si bien que ces résultats ne peuvent être aisément extrapolés à d'autres populations. Par ailleurs, la limite supérieure des valeurs cibles appliquées dans le groupe sous traitement moins intensif se situait au-delà des valeurs cibles préconisées dans les directives actuelles.

## Conclusion

Si nous voulons évaluer l'efficacité de cibles tensionnelles plus strictes, la méthode la plus correcte serait de se fonder sur des études randomisées qui se penchent effectivement sur une stratégie d'ajustement du traitement sur la base des cibles tensionnelles actuelles. En ce sens, les résultats des revues Cochrane sont plus pertinents pour répondre à cette question que ceux de la méta-analyse de la BPLTTC, qui a aussi inclus des études contrôlées versus placebo et des études comparant différents médicaments antihypertenseurs (sans délimitation claire entre les groupes sous traitement intensif et moins intensif).

Les auteurs des revues Cochrane concluent que, partant des données d'études randomisées, il n'est pas établi que les bénéfices d'un contrôle plus strict de la tension artérielle l'emportent sur les risques qui y sont associés. Avec sa limite supérieure de 150 mmHg de tension artérielle systolique dans le groupe sous traitement moins intensif, l'étude STEP ne satisfait peut-être pas aux critères d'inclusion des revues Cochrane et n'en modifiera donc pas les conclusions.

Le CBIP voit ainsi son point de vue conforté, à savoir que les recommandations formulées dans les récentes directives américaine et européenne sur l'hypertension, en faveur d'un objectif tensionnel plus strict, n'étaient pas suffisamment étayées, et qu'elles ne le sont toujours pas à ce jour. Même une légère diminution des seuils définissant une hypertension, ou des cibles tensionnelles, a un impact très important sur le nombre de patients concernés. Les résultats des études randomisées ne permettent pas de déterminer si un objectif tensionnel plus strict peut représenter une plus-value, ni chez quels patients.

## Sources

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

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

3 Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension *Cochrane Database Syst Rev*. 2020, Issue 12. Art. No.: CD004349. DOI: 10.1002/14651858.CD004349.pub3.

4 Saiz LS, Gorricho J, Garjon J, Celaya MC, Erviti J, Leache L. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020, Issue 9. Art. No.: CD010315. DOI:10.1002/14651858.CD010315.pub4

**5** The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021; 397: 1625-36. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00590-0

**6** Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension *New Engl J Med*. 2021; 385: 1268-79. doi: 10.1056/NEJMoa2111437

## Impact de la supplémentation en vitamine D sur la mortalité

### Message clé

- L'étude D-Health est une RCT à grande échelle qui montre que la prise préventive de compléments de vitamine D à fortes doses mensuelles dans une population de personnes âgées de plus de 60 ans n'a pas d'effet sur la mortalité totale.

### En quoi cette étude est-elle importante ?

- Dans les sciences fondamentales, la vitamine D a été associée à de nombreux effets (protecteurs). Dans plusieurs études observationnelles, des niveaux plus élevés de vitamine D ont été associés à des effets protecteurs sur le risque cardiovasculaire, le risque de cancer et la survie globale. Ce type d'études est plus susceptible de comporter des biais et ne permet pas de prouver le bénéfice d'une supplémentation en vitamine D<sup>1,2</sup>.
- Avant l'étude D-Health, il y a eu l'étude VITAL<sup>3</sup>, une RCT à grande échelle de 2020 qui n'a pas pu démontrer d'effet avec une forte dose quotidienne de vitamine D (2 000 UI par jour) sur l'incidence des maladies cardiovasculaires et des cancers invasifs, pas plus que sur la mortalité globale (cf. plus d'infos).
- Il y a également une méta-analyse de RCT qui a évalué les effets d'une supplémentation en vitamine D sur la mortalité. Dans cette méta-analyse, la prise de compléments de vitamine D n'a pas été associée à un effet sur la mortalité globale, mais un effet a été constaté sur la mortalité par cancer.
- Aucune RCT menée à grande échelle et/ou à long terme n'a pu confirmer l'effet positif sur la mortalité constaté dans les études observationnelles.

### Conception de l'étude

- D-Health est une étude à grande échelle, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo et d'une durée de 5 ans, dans laquelle le groupe actif a reçu mensuellement 60 000 UI de vitamine D3, ce qui correspond à un apport quotidien de 2 000 UI. Les critères d'inclusion étaient un âge compris entre 60 et 84 ans, l'absence de prise quotidienne de plus de 500 UI de compléments de vitamine D et l'absence d'antécédents autodéclarés de calculs rénaux, d'hypercalcémie, d'hyperparathyroïdie, d'ostéomalacie ou de sarcoïdose.
- Tous les participants du groupe actif ont reçu douze gélules de 60 000 UI de vitamine D par an. Leur observance thérapeutique a été évaluée au moyen de questionnaires.
- Le critère d'évaluation primaire était la mortalité globale. Les critères d'évaluation secondaires étaient l'incidence totale de cancer, l'incidence de cancer colorectal, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité par cancer.

### Résultats en bref

- Au total, l'étude a inclus 21 310 participants dans les deux groupes. 54,1 % de ces participants étaient de sexe masculin et l'âge moyen était de 69,3 ans.
- La concentration sérique de vitamine D n'a pas été mesurée au début de l'étude. La concentration sérique moyenne de 25(OH)vitamine D a été mesurée tous les ans pendant les 5 années de l'étude. Elle s'élevait en moyenne à 77 nmol/l dans le groupe placebo et à 115 nmol/l dans le groupe vitamine D.
- L'observance thérapeutique s'est révélée élevée : 84,5 pour cent des participants du groupe actif et 82,5 pour cent des participants du groupe placebo ont pris au moins 80 % des gélules pendant toute la période de traitement.
- Après un suivi médian de 5,7 ans, 1 100 décès ont été enregistrés, dont 5,1 % dans le groupe placebo et 5,3% dans le groupe vitamine D.
- On n'a pas observé de différence significative en termes de mortalité globale, de mortalité cardiovasculaire ou de mortalité par cancer (pour le traitement par vitamine D3 versus placebo, respectivement : HR 1,04 (IC à 95% de 0,93 à 1,18), 0,96 (0,72 - 1,28) et 1,15 (0,96 - 1,39), respectivement).

### Commentaire du CBIP

- La dose, de 60 000 UI par mois, qui était utilisée dans l'étude, était une posologie élevée. Après conversion en dose quotidienne, cela revient à 2 000 UI par jour. Cette dose avait été choisie parce que, dans la phase pilote, elle avait permis d'atteindre la concentration sérique médiane cible de



75 nmol/L de 25 OH vitamine D. Le répertoire recommande une dose quotidienne de 800 UI ou une dose mensuelle de 25 000 UI en prévention du déficit en vitamine D.

- Dans cette étude, les investigateurs ont utilisé une dose mensuelle de vitamine D. Une synthèse récente (liée à l'industrie pharmaceutique) a suggéré que le manque de données probantes étayant une influence positive des compléments de vitamine D sur les résultats cliniques pourrait être dû à l'utilisation d'un bolus plutôt que d'une dose quotidienne. Cette hypothèse repose essentiellement sur deux récentes méta-analyses, qui ont noté une réduction de l'incidence d'infections respiratoires lors de la prise d'une dose quotidienne de vitamine D, mais pas lors de la prise d'un bolus<sup>6</sup>. En outre, la méta-analyse de Keum et al.<sup>5</sup> a établi que l'administration de compléments de vitamine D avait un effet protecteur sur la mortalité par cancer, mais ce principalement dans des études qui utilisaient une dose quotidienne. Cette hypothèse n'est pas étayée par des RCT de grande taille et de longue durée.
- 80 % de la population de l'étude avait une concentration sérique de vitamine D supérieure à la concentration minimale recommandée (> 50 nmol/l). Quelques études observationnelles à petite échelle suggèrent que les valeurs initiales pourraient être plus faibles dans la population belge, si bien que toute extrapolation à la situation belge doit se faire avec prudence<sup>7-11</sup>.

## Conclusion

- Cette RCT menée à grande échelle sur 5 ans, conclut qu'un apport mensuel préventif de vitamine D à forte dose n'a pas d'effet protecteur sur la mortalité globale chez les plus de 60 ans en bonne santé. Aucun bénéfice n'a par ailleurs été observé en termes de mortalité cardiovasculaire ou de mortalité par cancer.
- La supplémentation en vitamine D est recommandée pour prévenir les carences en vitamine D chez les groupes à risque tels que les nourrissons, les enfants d'âge préscolaire et les femmes enceintes à peau foncée ou les personnes âgées vivant en institution (Voir Répertoire 14.2.1.2.).
- Sur la base de ces études et d'autres études randomisées, il n'y a pas d'arguments, à ce jour, pour recommander une supplémentation en vitamine D en dehors de ces groupes à risque.

## Sources

- 1 Kristin K D, Donald L. T, Candace S J. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics *Nature reviews Cancer*. 2007;7(9). doi:10.1038/nrc2196
- 2 Neale RE, Baxter C, Romero BD, et al. The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022;10(2):120-128. doi:10.1016/S2213-8587(21)00345-4
- 3 Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease *New England Journal of Medicine* 2019;380(1):33-44. doi:10.1056/NEJMoa1809944
- 4 Zhang Y, Fang F, Tang J, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis *BMJ*. 2019;366. doi:10.1136/bmj.l4673
- 5 Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2019;30(5). doi:10.1093/annonc/mdz059
- 6 Mazess RB, Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B. Vitamin D: Bolus Is Bogus—A Narrative Review *JBM Plus*. 2021;5(12):e10567. doi:10.1002/jbm4.10567
- 7 Vaes B, Pasquet A, Wallemacq P, et al. The BELFRAIL (BFC80+) study: a population-based prospective cohort study of the very elderly in Belgium *BMC Geriatr*. 2010;10:39. doi:10.1186/1471-2318-10-39
- 8 Pottelbergh GV, Matheï C, Vaes B, Adriaenssens W, Degryse J. Vitamine D-tekort bij ouderen. :4.
- 9 Richart T, Thijs L, Nawrot T, et al. The metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in relation to the parathyroid hormone to 25-OH-D(3) ratio in a general population. *Am J Hypertens*. 2011;24(1):102-109. doi:10.1038/ajh.2010.124
- 10 Moreno-Reyes R, Carpentier YA, Boelaert M, et al. Vitamin D deficiency and hyperparathyroidism in relation to ethnicity: a cross-sectional survey in healthy adults. *Eur J Nutr*. 2009;48(1):31-37. doi:10.1007/s00394-008-0756-1
- 11 MacFarlane GD, Sackrisson JL, Body JJ, Ersfeld DL, Fenske JS, Miller AB. Hypovitaminosis D in a normal, apparently healthy urban European population *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90(1-5):621-622. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.03.042

## Critique des critères d'évaluation intermédiaires en oncologie

L'avantage clinique de nombreux médicaments antitumoraux n'est pas clairement établi. L'une des raisons à la base de cette incertitude est l'utilisation parfois inadéquate de critères d'évaluation intermédiaires dans les études. Les commentateurs plaident pour une utilisation plus rationnelle des critères d'évaluation intermédiaires et pour un relèvement du seuil pour l'autorisation de ces médicaments. Cet article traite de critères d'évaluation intermédiaires fréquemment utilisés en oncologie, en s'attardant sur un certain nombre de problèmes tels que les faibles corrélations avec les critères d'évaluation qui importent réellement : la survie et la qualité de vie.

### Introduction

Les médicaments antitumoraux constituent depuis quelques années la plus grande catégorie de nouveaux médicaments approuvés par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Un certain nombre de publications soulignent que l'avantage clinique d'une part importante de ces médicaments n'est pas clairement établi. Dans le présent article, nous abordons une importante limitation méthodologique dont souffrent les études effectuées, notamment l'utilisation parfois inadéquate de critères d'évaluation intermédiaires.

Les critères d'évaluation intermédiaires sont utilisés dans certaines études en remplacement de critères d'évaluation cliniquement pertinents (ou forts). Les critères d'évaluation intermédiaires permettent de limiter l'étendue, la durée, et donc le coût d'une étude. Lorsqu'il existe une solide corrélation entre les deux types de critères, les études basées sur des critères d'évaluation intermédiaires peuvent fournir des résultats fiables. Mais cette solide association fait souvent défaut et les études qui ont un critère d'évaluation intermédiaire comme critère d'évaluation primaire doivent être interprétées avec prudence.

En oncologie, la **survie globale** et la **qualité de vie** sont les critères d'évaluation les plus importants, c.-à-d. les critères d'évaluation forts. Pour les tumeurs solides, les investigateurs utilisent le plus souvent des critères d'évaluation intermédiaires sur la base de mesures des tumeurs par imagerie médicale. Cette méthode permet de contrôler, dès le début de l'étude, si la tumeur grandit ou régresse pendant le traitement. Les nouveaux médicaments antitumoraux sont souvent enregistrés sur la base d'études dont les seules données reposent sur des critères d'évaluation intermédiaires, donc sans informations relatives à la survie ou à la qualité de vie. Il semble logique que la régression d'une tumeur résultera en une survie plus longue et/ou de meilleure qualité, mais la réalité n'est pas aussi linéaire, ce qui est à l'origine du débat. Peut-on considérer une réduction du volume tumoral comme un bon critère de substitution pour la survie globale et/ou la qualité de vie ?

### Critères d'évaluation intermédiaires utilisés en oncologie

Cet article aborde 3 critères d'évaluation intermédiaires qui sont souvent utilisés en oncologie à savoir « *objective response rate* » (ORR), « *progression-free survival* » (PFS), et « *disease-free survival* » (DFS). Au moment de concevoir une étude, le choix d'un critère d'évaluation dépend de facteurs tels que le pronostic de la maladie et la phase du traitement (p. ex. avant ou après la chirurgie, en traitement de fond, en contexte palliatif).

Tous les critères d'évaluation (intermédiaires) possibles ont des avantages et des inconvénients<sup>1</sup>. Même la survie globale, qui fait office de référence absolue, a des inconvénients. Ce critère d'évaluation est influencé par la stratégie de prise en charge (p. ex. traitements d'appoint) après l'arrêt du traitement à l'étude, si bien qu'il reste difficile de déterminer l'effet du médicament étudié en termes de survie. Les études qui autorisent les crossover sont confrontées à un problème similaire. Dans le cadre d'un crossover, les patients du bras témoin peuvent, en cas d'échec du traitement (souvent traitement standard + placebo), passer dans le bras expérimental (cf. plus loin).

Pour comprendre les critères d'évaluation intermédiaires dans les études sur des tumeurs solides, il faut d'abord définir la notion de **réponse tumorale**. Dans ces études, les critères d'évaluation intermédiaires sont souvent évalués à l'aide de mesures par CT-scanner (ou tomодensitométrie TDM), les lésions tumorales étant mesurées et suivies conformément à des critères standard (voir « plus d'infos »). De manière globale et simplifiée, la réponse de la tumeur au traitement peut être catégorisée comme suit :

- **Réponse partielle (*partial response*, PR)** : une réduction de > 30 % des dimensions des lésions tumorales
- **Maladie progressive (*progressive disease*, PD)** : une croissance de > 20 % des dimensions des lésions tumorales
- **Maladie stable (*stable disease*, SD)** : ni PD, ni PR
- **Réponse complète (*complete response*, CR)** : plus aucune preuve de maladie objectivable

Les mesures effectuées sur les clichés CT sont une source de critique à l'encontre des critères d'évaluation intermédiaires. Il existe

une importante variabilité intra- et inter-observateurs dans l'évaluation de la réponse. Un deuxième CT-scanner doit dès lors toujours venir confirmer une réponse pour limiter ce problème. De même, tous les clichés doivent de préférence être analysés par un évaluateur indépendant, qui ne connaît pas le traitement. Par ailleurs, les valeurs limites qui sont utilisées pour définir une réponse partielle (30 % de régression tumorale) ou une maladie progressive (20 % de croissance tumorale) sont arbitraires. En ce sens qu'une tumeur qui grandit de 19 % ou de 21 % ne donnera vraisemblablement pas de différence en termes de symptômes, et pourtant la valeur limite utilisée pour définir la progression de la maladie dans les études est fixée à 20 %. Dans le même ordre d'idées, la réponse tumorale d'un patient dont la tumeur régresse de 29 % ou grandit de 19 % sera classée dans la catégorie des maladies stables (SD), alors que le résultat clinique attendu pourra être très différent entre les deux situations.

## Taux de réponse

Le taux de réponse objective ou *objective response rate* (ORR) est le pourcentage total de patients qui obtiennent une réponse partielle (PR) ou une réponse complète (CR) dans une étude.

Le **taux de réponse objective** (*objective response rate*, ORR) est utilisé dans de nombreuses études comme critère d'évaluation en vue d'évaluer l'efficacité de médicaments antitumoraux. Ce critère d'évaluation est aussi souvent utilisé dans les études de phase II, parfois sans bras témoin lorsqu'il n'existe pas d'autres options thérapeutiques, afin d'accélérer l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia de septembre 2018). Il ne faut pas perdre de vue 2 choses. D'une part, la régression d'une tumeur ne correspond pas nécessairement en soi à un avantage clinique pour le patient. En d'autres termes, ce critère d'évaluation illustre uniquement ce que le traitement fait à la tumeur, et non l'avantage qu'il représente pour le patient. Par exemple, quel bénéfice un patient dyspnéique tire-t-il d'une diminution radiologique du volume des métastases pulmonaires s'il reste dépendant d'une oxygénothérapie ? En outre, une tumeur peut par exemple effectivement régresser mais elle pourrait, à terme, développer une résistance au traitement étudié et adopter une forme plus agressive et difficile à traiter, ce qui reviendrait à un effet net nul, voire négatif, sur la survie. D'autre part, certains traitements ont un effet de stabilisation (SD) plutôt que de réduction tumorale, ce qui n'est pas mesuré par le paramètre ORR. D'autres critères d'évaluation en tiennent compte, mais ils ne sont pas abordés dans le présent article.

Souvent, les investigateurs évaluent aussi la **durée de la réponse** (*duration of response*, DOR), à savoir l'intervalle de temps entre une réponse (PR ou CR) et une progression de la maladie (PD). Ce paramètre est probablement plus important que le pourcentage de réduction du volume tumoral.

## Survie sans progression

La survie sans progression (*progression-free survival*, PFS) peut être définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la progression de la maladie (PD) confirmée à l'imagerie ou le décès toutes causes confondues.

La **survie sans progression** (*progression-free survival*, PFS) est probablement le critère d'évaluation le plus utilisé en oncologie au cours des dernières années chez les patients atteints d'un cancer à un **stade avancé**. Les nouveaux médicaments antitumoraux sont souvent étudiés en premier lieu à ce stade de la maladie. Dans les études randomisées contrôlées (*randomized controlled trials*, RCT), la PFS remplace de plus en plus souvent la survie globale comme critère d'évaluation primaire. Ce critère d'évaluation composite peut être défini comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la progression de la maladie (PD) confirmée à l'imagerie ou le décès toutes causes confondues. Contrairement au critère d'évaluation 'survie globale', le critère d'évaluation 'PFS' n'est pas influencé par les différents schémas de traitement après l'échec du médicament étudié ou par le *crossover* à l'atteinte du critère d'évaluation dès le premier signe probant de progression de la maladie (PD). La PFS (plus précisément la progression de la maladie) étant atteinte plus tôt que le décès, les études qui utilisent comme critère d'évaluation primaire la PFS plutôt que la survie globale sont de plus courte durée. Les médicaments innovants pourraient de ce fait être plus rapidement à la disposition des patients. Ces avantages expliquent le recours fréquent à la PFS comme critère d'évaluation primaire.

Néanmoins, l'utilisation de la PFS fait également l'objet de critiques. L'utilisation croissante du critère d'évaluation intermédiaire 'PFS' ne s'explique pas par de solides corrélations avec la survie globale ou la qualité de vie (voir plus loin). Dans les études, un gain de PFS ne se traduit pas toujours par un gain de survie. Nous avons déjà évoqué les possibles biais dus aux problèmes relatifs aux mesures des tumeurs. En l'absence de gain de survie en dépit d'un gain de PFS, l'explication parfois avancée, à tort ou à raison, tient aux différences de traitement après la progression de la maladie entre le groupe interventionnel et le groupe témoin. Voir « plus d'infos » pour de plus amples précisions sur les permutations dans ce contexte.

Une autre critique formulée à l'encontre de l'utilisation de la PFS en lieu et place du critère d'évaluation 'survie globale' dans le processus d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament. La PFS étant utilisée dans des études auprès de patients

atteints de cancer avancé, ce gain de temps n'est en effet pas toujours énorme. Une analyse américaine (relative, donc, à des autorisations octroyées par la FDA) a estimé, sur la base de données datant de 2006 à 2018, qu'il serait question d'un gain de temps moyen de 11 mois (IC 95 % : 5-17 mois) sur la durée d'une étude<sup>4</sup>. Il faut savoir qu'une autre étude américaine a estimé l'intervalle de temps entre les premières études cliniques et l'autorisation d'un médicament à 7,3 ans en moyenne (intervalle : de 5,8 à 15,2 ans)<sup>5</sup>. Le gain de temps limité obtenu grâce à l'utilisation de la PFS plutôt que de la survie globale doit donc être mis en balance avec la plus grande incertitude quant à l'efficacité du médicament.

Notons qu'une analyse récente montre que les nouveaux médicaments antitumoraux sont approuvés beaucoup plus rapidement par la FDA que par l'EMA en Europe, ce dont il faut tenir compte lors de l'interprétation des chiffres américains mentionnés ci-dessus<sup>6</sup>. Au niveau européen, il semblerait donc que l'utilisation de la PFS au lieu de la survie globale présente encore moins un avantage en termes de gain de temps.

## Survie sans maladie

La survie sans maladie (*disease-free survival*, DFS) est atteinte en cas de récurrence du cancer ou de décès toutes causes confondues.

La **survie sans maladie** (*disease-free survival*, DFS) est comparable au critère d'évaluation 'survie sans progression', mais est utilisée dans des études menées chez des patients qui sont encore traités dans une optique curative. Plus précisément dans des études qui évaluent un traitement post-chirurgie ou post-radiothérapie ou, autrement dit, en **contexte adjuvant**. Ce critère d'évaluation composite est atteint en cas de récurrence du cancer ou de décès toutes causes confondues. En général, la survie sans maladie possède une meilleure valeur prédictive de la survie globale que la survie sans progression. Une rechute du cancer peut en outre être déterminée de manière plus objective qu'une réponse (PD ou PR) sur une tumeur existante. Une plus-value clairement établie de médicaments en contexte adjuvant revêt une importance supplémentaire étant donné que, dans ce cas, ce sont des patients sans signe probant de cancer qui sont exposés à des médicaments associés à des effets indésirables potentiellement graves.

## Limitations en termes de validité et de pouvoir prédictif

Pour évaluer le pouvoir prédictif d'un critère d'évaluation intermédiaire en matière de survie globale, on détermine les corrélations entre les deux<sup>7</sup>. Ces études de validation doivent systématiquement être répétées pour chaque indication et pour chaque intervention. Mais il arrive souvent que ces études ne soient pas réalisées et, lorsqu'elles le sont, les corrélations sont souvent faibles ou modérées (voir « plus d'infos »).

Même si l'association entre la PFS et la survie globale est faible, en présence d'un gain de PFS, on pourrait s'attendre à une qualité de vie améliorée, étant donné que la progression de la maladie (à l'imagerie) est retardée. Mais là encore, les études révèlent souvent de faibles corrélations entre les critères intermédiaires et le critère 'qualité de vie'<sup>9,10</sup>. Si l'on veut évaluer la qualité de vie dans une étude (ce qui est encore trop rare), il est préférable d'évaluer directement la qualité de vie pendant l'étude.

Bien que les critères intermédiaires ne soient souvent pas en mesure de prédire des critères cliniques en oncologie, ils servent de base à l'autorisation de mise sur le marché (conditionnelle) de nouveaux médicaments<sup>7</sup>. Ce point serait moins problématique si les études post-autorisation de mise sur le marché (AMM) démontraient de nets avantages au niveau de critères d'évaluation cliniquement pertinents, mais ce n'est généralement pas le cas. Dans un certain nombre de cas, des médicaments n'ont pas été retirés du marché alors même qu'aucun gain de survie n'a pu être établi<sup>7,10</sup>. Les commentateurs plaident pour une utilisation plus rationnelle des critères intermédiaires et pour un relèvement du seuil pour l'autorisation de ces médicaments<sup>11-14</sup>.

## Autorisations de mise sur le marché (AMM) conditionnelles, critères d'évaluation intermédiaires et transparence

Dans les Folia de septembre 2018, nous évoquons les AMM conditionnelles (*conditional market authorisations*) qui permettent, depuis 2006, d'accélérer la disponibilité de médicaments innovants répondant à un besoin médical non rencontré (*unmet medical need*) sur la base de données réduites. Ces AMM conditionnelles sont souvent, mais pas toujours, basées sur des études qui utilisent des critères d'évaluation intermédiaires. Le cas échéant, la société pharmaceutique doit fournir - après l'octroi de l'AMM conditionnelle - des données complémentaires qui doivent confirmer l'avantage clinique. Nous retrouvons dans la littérature une critique récurrente concernant ces études de confirmation, qui ne sont pas réalisées, qui sont conduites beaucoup plus tard ou qui utilisent aussi des critères d'évaluation intermédiaires comme critère d'évaluation primaire. Par ailleurs, le critère « besoin médical

non rencontré » lié à cette procédure accélérée est parfois remis en question, car il ne s'agit souvent pas des premiers médicaments de leur classe dont on peut attendre qu'ils apportent d'importantes différences par rapport à d'autres médicaments de la même classe qui, eux, sont déjà approuvés ou qu'il existe d'autres médicaments dotés d'un autre mécanisme d'action.

Quand l'EMA approuve un médicament, elle publie une information détaillée au sujet dudit médicament dans un rapport EPAR (*European Public Assessment Report*). Une étude a montré que ces rapports d'évaluation de médicaments autorisés entre 2011 et 2018 n'indiquaient pas systématiquement si les critères d'évaluation intermédiaires utilisés étaient validés ou, en d'autres termes, s'ils possédaient une valeur prédictive à l'égard de critères d'évaluation cliniquement pertinents<sup>15</sup>. Ce point n'était d'ailleurs pas non plus mentionné dans les notices ou dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP). Les rapports EPAR contiennent aussi les mesures ou les obligations auxquelles les sociétés pharmaceutiques doivent se plier après l'octroi d'une AMM conditionnelle. Là aussi, les rapports étudiés n'indiquaient pas toujours clairement si ces mesures devaient confirmer un avantage clinique plus tard. Pas plus qu'ils ne mentionnaient systématiquement le critère d'évaluation à utiliser dans les études de confirmation. Les auteurs de cette étude ont conclu à la nécessité d'une meilleure documentation, plus uniforme, de toutes ces informations dans les rapports EPAR, dans les notices et dans les RCP afin que les médecins et les patients aient une meilleure vue d'ensemble<sup>15</sup>. L'objectif visé est double : d'une part, ne pas surestimer l'efficacité de médicaments antitumoraux, et d'autre part, ne pas sous-estimer leurs effets indésirables. L'EMA doit établir des critères plus clairs et contraignants à l'attention de l'industrie pharmaceutique avant l'octroi d'une AMM conditionnelle, de sorte que l'autorisation puisse être révoquée, si nécessaire, dans l'éventualité où les critères ne seraient pas rencontrés<sup>14-16</sup>.

## Conclusion et commentaire

- Les autorités chargées de la réglementation des médicaments autorisent de plus en plus souvent des médicaments antitumoraux sur la base d'études qui utilisent des critères d'évaluation intermédiaires souvent peu à même de prédire des critères d'évaluation cliniquement pertinents. Les commentateurs plaident pour une utilisation plus rationnelle des critères d'évaluation intermédiaires dans les études et pour un relèvement du seuil pour l'autorisation de ces médicaments.
- Le débat sur l'efficacité incertaine de nombreux médicaments antitumoraux va bien au-delà de l'utilisation parfois inadéquate de critères d'évaluation intermédiaires dans les études. D'autres limitations méthodologiques<sup>14,17</sup>, le gain de survie marginal dans certaines études ainsi que les prix exorbitants et le manque de transparence qui les entoure font, eux aussi, débat. Ce sujet est approfondi dans un rapport (cliquez ici) publié l'an dernier par le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)<sup>16</sup>. Le rapport se termine (à partir de la page 40) sur 19 recommandations qui devraient, à l'avenir, permettre aux médecins et aux patients de mieux estimer la valeur ajoutée de ces médicaments. Le CBIP soutient ces recommandations et y ajoute qu'il ne faut pas confondre limitation de l'accès au marché pour des médicaments (innovants) sans plus-value établie et limitation de l'innovation.

## Sources

- 1 Wilson MK, Karakasis K, Oza AM. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):e32-42.
- 2 [https://imaging.cancer.gov/clinical\\_trials/imaging\\_response\\_criteria.htm](https://imaging.cancer.gov/clinical_trials/imaging_response_criteria.htm)
- 3 Haslam A, Prasad V. When is crossover desirable in cancer drug trials and when is it problematic?. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1079-1081.
- 4 Chen EY, Joshi SK, Tran A, et al. Estimation of Study Time Reduction Using Surrogate End Points Rather Than Overall Survival in Oncology Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2019 May 1;179(5):642-647.
- 5 Prasad V, Mailankody S. Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval. *JAMA Intern Med*. 2017 Nov 1;177(11):1569-1575.
- 6 Lythgoe MP, Desai A, Gyawali B, et al. Cancer Therapy Approval Timings, Review Speed, and Publication of Pivotal Registration Trials in the US and Europe, 2010-2019. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2216183.
- 7 Kemp R, Prasad V. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? *BMC Med*. 2017 Jul 21;15(1):134.
- 8 Haslam A, Hey SP, Gill J, Prasad V. A systematic review of trial-level meta-analyses measuring the strength of association between surrogate end-points and overall survival in oncology. *Eur J Cancer*. 2019 Jan;106:196-211.
- 9 Kovic B, Jin X, Kennedy SA, Hylands M, et al. Evaluating Progression-Free Survival as a Surrogate Outcome for Health-Related Quality of Life in Oncology: A Systematic Review and Quantitative Analysis. *JAMA Intern Med*. 2018 Dec 1;178(12):1586-1596.
- 10 Gyawali B, Rome B N, Kesselheim A S. Regulatory and clinical consequences of negative confirmatory trials of accelerated approval cancer drugs: retrospective observational study *BMJ* 2021; 374 :n1959

- 11** Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *J Clin Oncol.* 2012 Apr 1;30(10):1030-3.
- 12** Mintzes B, Vitry A. Flawed evidence underpins approval of new cancer drugs *BMJ* 2019; 366 :l5399
- 13** Dawoud D, Naci H, Ciani O, Bujkiewicz S. Raising the bar for using surrogate endpoints in drug regulation and health technology assessment *BMJ* 2021; Sep 15;374:n2191.
- 14** Schnog, J.J.B., Samson, M.J., Gans, R.O.B. et al. An urgent call to raise the bar in oncology. *Br J Cancer* 125, 1477–1485 (2021).
- 15** Schuster Bruce C, Brhlikova P, Heath J, et al. The use of validated and nonvalidated surrogate endpoints in two European Medicines Agency expedited approval pathways: A cross-sectional study of products authorised 2011-2018. *PLoS Med.* 2019 Sep 10;16(9):e1002873.
- 16** Neyt M, Devos C, Thiry N, et al. Benefits and costs of innovative oncology drugs in Belgium (2004-2017). Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2021. KCE Reports 343. D/2021/10.273/23
- 17** Naci H, Davis C, Savović J, et al. Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency, 2014-16: cross sectional analysis. *BMJ.* 2019 Sep 18;366:l5221.

## La variole du singe : quelques sources d'informations actualisées (mise à jour 15/06/22)

**[Mise à jour 15/06/22 :** l'Avis du Conseil Supérieur de la Santé « Stratégie de vaccination contre la variole du singe (CSS, Avis 9720) a été publié le 14/06/22.]

**[Mise à jour 19/07/22 :** référence vers la dernière version des « Informations et recommandations de prise en charge » sur le site Web de Sciensano: version 08/07/22]

Depuis début mai 2022, des cas de variole du singe (*Monkeypox*) sont rapportés dans plusieurs pays où le virus de la variole du singe n'est pas endémique (en Europe et en dehors), sans lien avec un voyage dans un pays endémique (en Afrique de l'Ouest ou centrale). Les infections sont diagnostiquées principalement, mais pas uniquement, chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH). Plusieurs cas ont également été rapportés en Belgique (au 18 juillet 2022, 311 cas confirmés ont été identifiés).

Nous renvoyons à quelques **sources qui fournissent des informations actualisées**.

- **Pour des informations destinées aux professionnels de la santé, rendez-vous sur Sciensano** > Informations pour les professionnels de santé > Informations et recommandations de prise en charge - Version 08/07/2022 (PDF). Voici quelques-unes des informations reprises dans ce document de Sciensano :
  - « *La maladie est généralement bénigne, avec un rétablissement complet en deux à quatre semaines. Exceptionnellement, les symptômes peuvent être plus graves particulièrement chez les jeunes enfants, les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées.* »
  - « *Le traitement de la variole du singe est principalement symptomatique et de soutien (réduction de la fièvre et du prurit), incluant la prévention et le traitement des surinfections bactériennes.* »
  - Sciensano mentionne le técovirimat, un agent antiviral qui a été autorisé en 2022 par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour le traitement de la variole du singe. Le técovirimat n'est pas disponible en Belgique à l'heure actuelle, et aucune recommandation n'est disponible pour l'instant sur son utilisation.
  - « *Une vaccination antérieure contre la variole peut conférer une protection croisée contre la variole du singe, qui a été estimée par des études plus anciennes à 85 %. On peut donc s'attendre à un certain degré de protection dans la population des adultes âgés de plus de 50 ans.* »
  - En ce qui concerne la vaccination contre la variole du singe des contacts proches à haut risque de maladie grave (prophylaxie post-exposition) : le document donne les recommandations pour la vaccination avec le vaccin Imvanex® (un vaccin antivariolique non répliquable ; nom Américain : Jynneos®).
  - Sciensano fournit également des informations sur le tableau clinique et le diagnostic. En cas de lésions cutanées suspectes, il est important de poser rapidement le diagnostic, surtout pour éviter la propagation du virus.
- **Autres sources, qui s'adressent aussi au grand public :**
  - Wanda.be > Variole des singes
  - L'Institut de Médecine Tropicale, avec une FAQ : *Frequently Asked Questions*, uniquement en anglais.
  - Agentschap Zorg en Gezondheid (Communauté flamande)

Bon à savoir

## Le Répertoire « édition 2022 »: dernière série de chapitres mis à jour

Comme annoncé, le Répertoire Commenté des Médicaments ne sera plus imprimé à partir de 2022. La révision annuelle du Répertoire se fait désormais plus progressivement, par étapes successives réparties sur l'année.

Les deux premières séries de chapitres ont été finalisées et mises en ligne en décembre 2021 et avril 2022. Voici la troisième et dernière série de chapitres qui viennent d'être mis à jour et publiés sur notre site : **Introduction, Sang et coagulation, Système respiratoire, Système nerveux, Minéraux et vitamines, Ophtalmologie, et Médicaments divers.**

Les textes introductifs des chapitres ont été mis à jour, comme chaque année, avec l'aide de nombreux experts.

Vous trouverez de plus amples informations sur le contenu et la méthodologie des rubriques des différents chapitres dans l'Introduction du Répertoire (voir Intro.2. Guide d'utilisation et fondement scientifique du Répertoire). Les principales nouveautés des chapitres mis à jour sont détaillées ci-dessous.



## Informations récentes juin 2022: nouveautés, suppressions, autres modifications

### Nouveautés en première ligne

- colécalciférol 10 000 UI/ml

### Nouveautés en médecine spécialisée

- risdiplam
- tixagévimab + cilgavimab

### Nouvelles formes

- tofacitinib sirop

### Médicaments homéopathiques

- Actheane® Coryzalia®

### Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

- maltol ferrique

### Autres modifications

- Remboursement contraceptifs oraux et empagliflozine 10 mg
- Prescription kétotifène collyre
- DHPC

▼: 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).

: médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques (*Risk Minimization Activities: RMA*) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia de mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

Les infos récentes de ce mois de juin 2022 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 30 mai. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois de juillet.

### Nouveautés en première ligne

#### colécalciférol 10 000 UI/ml (Thorens® )

**Le colécalciférol gouttes (Thorens®** , chapitre 14.2.1.2.), utilisé pour la prophylaxie et le traitement de la carence en vitamine D chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant est disponible à un nouveau **dosage de 10 000 UI/ml**, l'équivalent de 0,25 mg/ml. Une goutte contient 200 UI de colécalciférol, l'équivalent de 0,005 mg.

#### Innocuité

- La dose quotidienne ne doit pas dépasser 5 gouttes (1000 UI) chez les bébés de moins de 1 an, 10 gouttes (2000 UI) chez les enfants de 1 à 10 ans et 20 gouttes (4000 UI) au-delà de 11 ans.
- Chez les patients avec insuffisance rénale sévère, la vitamine D sous forme de colécalciférol n'est pas métabolisée en calcitriol et il convient d'utiliser d'autres formes de vitamine D.<sup>1</sup>

**Coût:** 17,68 € pour 10 ml.

<

### Nouveautés en médecine spécialisée

#### risdiplam (Evrysdi®)

Le risdiplam (Evrysdi®▼, chapitre 20.3), délivrance hospitalière, médicament orphelin), est un modificateur d'épissage du pré-ARNm de la protéine de survie du motoneurone 2 (SMN2). Il a pour indication le traitement de certains types d'amyotrophie spinale 5q chez les patients à partir de l'âge de 2 mois (synthèse du RCP). Il s'administre par voie orale, contrairement au nusinersen (voie intrathécale) et à l'onasemnogène abéparvovec (voie IV).<sup>2-5</sup>

**Coût:** 8 966€ pour un flacon de 80 ml, remboursé en a!

## tixagévimab + cilgavimab (Evusheld®▼)

L'**Evusheld®** (▼chapitre 11.4.7) est une **association de tixagévimab et de cilgavimab**, deux anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine S du Sars-CoV-2, qui a pour indication la prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 des adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg (synthèse du RCP).

En Belgique, la Task Force COVID Therapeutics a émis, dans ses « Balises pour la prise en charge médicamenteuse ambulatoire des infections non-sévères à SARS-CoV-2 » (Résumé à l'attention des médecins généralistes, version du 09/06/2022) un « avis favorable de force faible » pour son utilisation en milieu hospitalier en prophylaxie pré-exposition exclusivement chez des patients sévèrement immunodéprimés répondant peu ou pas au schéma vaccinal recommandé (vérifié par la mesure des anticorps).

### Efficacité

- L'essai PROVENT Study, réalisé en période pré-Omicron, a évalué l'efficacité de l'association tixagévimab + cilgavimab chez 5172 patients à partir de 18 ans non vaccinés et à risque élevé d'exposition ou de complication. La plupart présentait au moins un facteur de risque de forme grave de COVID-19, mais seulement 4% étaient immunodéprimés. Par rapport au placebo, le risque de développer des symptômes du COVID-19 dans les 6 mois (critère d'évaluation primaire) était diminué de 77% (0,2 % versus 1%), NNT de 133. Aucun cas de COVID-19 sévère ou de décès n'est survenu dans le groupe traité, contre respectivement 5 et 2 cas dans le groupe placebo.
- Son efficacité contre le variant Omicron semble moindre que contre le variant Delta.
- Son efficacité chez des patients vaccinés n'est pas connue.

### Innocuité

- Effets indésirables
  - Fréquents (1-10%) : réaction d'hypersensibilité, réaction au site d'injection.
  - Des réactions anaphylactiques ont été décrites.
  - Selon les données d'études, il y a eu plus d'événements cardiovasculaires (y compris des infarctus et des décompensations cardiaques) et thrombo-emboliques qu'avec le placebo. Tous ces patients avaient des facteurs de risque ou des antécédents cardiovasculaires. Aucun lien de cause à effet ne peut être affirmé à ce jour.<sup>11</sup>
- Grossesse et allaitement : Il n'est pas possible pour l'instant de se prononcer sur son innocuité pendant la grossesse et l'allaitement (aucune information pertinente disponible). Selon le RCP, l'administration pendant la grossesse peut être envisagée uniquement si les bénéfices attendus sont supérieurs au risque potentiel pour le fœtus.<sup>12</sup>

### Posologie et Administration

- 1 injection IM de tixagévimab 150 mg et une injection IM de cilgavimab 150 mg dans chaque fesse.
- En cas de vaccination contre la COVID-19, il faut attendre au moins 15 jours avant d'administrer l'association tixagévimab + cilgavimab.
- La nécessité éventuelle d'administrer une dose de rappel n'est pour l'instant pas connue.

**Coût** : non communiqué, disponible via le stock stratégique géré par le gouvernement.

### Nouvelles formes

#### tofacitinib solution buvable (Xeljanz®▼ )

Le **tofacitinib** (Xeljanz®▼ , chapitre 12.3.2.5.) est maintenant aussi disponible en **solution buvable**, avec pour indication le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active et du rhumatisme psoriasique juvénile, chez l'enfant à partir de deux ans. Auparavant, il était uniquement disponible sous forme de comprimés, y compris pour cette indication.

### Médicaments homéopathiques

**Actheane®**  
**Coryzalia®**

**Actheane®**, proposé dans les bouffées de chaleur et les troubles fonctionnels de la ménopause et **Coryzalia®** proposé contre les symptômes des rhumes et rhumes des foins, sont maintenant autorisés en tant que médicaments homéopathiques (chapitre 20.4). Ils étaient déjà disponibles sur le marché.

Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve valable d'efficacité des médicaments homéopathiques par rapport au placebo [voir Folia de novembre 2010 et Folia de janvier 2018]. Les exigences en matière d'efficacité et de sécurité dans le cadre de l'autorisation d'un médicament homéopathique sont beaucoup plus limitées que pour les médicaments classiques.

### Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

Sont mentionnés dans cette rubrique

- les arrêts de commercialisation
- les interruptions de commercialisation (durée prévue de plus d'un an)

Les interruptions temporaires ne sont pas reprises ici, elles sont signalées dans le répertoire par ce sigle :

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

#### **maltol ferrique (Feraccru® )**

La spécialité à base de **maltol ferrique (Feraccru®**, chapitre 14.1.1.1) est **retirée du marché**. Elle était utilisée pour le traitement de la carence en fer, notamment comme alternative au fer par voie intraveineuse chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire intestinale qui ne supportent pas les autres formes orales de fer.

### Autres modifications

#### Remboursements

**éthinyloestradiol 30 + lévonorgestrel continu (Asterluna Continu®) et éthinyloestradiol 20 et 30 + désogestrel continu (Lumivela Continu® 20 et 30)**

Ces spécialités ne sont **plus remboursées en cx**. Elles sont par contre **toujours remboursées en aJ** : gratuité pour les personnes de moins de 25 ans et sans limite d'âge si elles sont BIM. Il n'existe plus de spécialités remboursées en cx contenant les mêmes principes actifs aux mêmes dosages, que ce soit en schéma continu ou "classique" (21 jours de prise et 7 jours d'arrêt).

#### **empagliflozine 10 mg (Jardiance® 10 mg)**

L'**empagliflozine 10 mg (Jardiance®)** est maintenant aussi **remboursée en b! chez les adultes avec une insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite** (voir conditions et formulaire de demande). Pour l'évaluation de l'empagliflozine dans cette indication, voir Folia de février 2021.

### Prescription

Le **kétotifène sous forme de collyre (Altriabak®, chapitre 16.2.3)** n'est maintenant **plus soumis à prescription médicale**. Les antihistaminiques H<sub>1</sub> sont indiqués en cas de persistance des symptômes oculaires malgré l'utilisation de corticostéroïdes par voie intranasale ou en présence de symptômes oculaires uniquement.

### 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 de les informer de risques potentiels et des mesures permettant de limiter ces risques. Les DHPC peuvent également être consultées sur le site Web de l'AFMPS.

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

- épinéphrine (Adrenaline Sterop®) : nouvelles formulations et introduction de nouveaux dosages et sans métabisulfite de sodium : risque d'erreurs médicamenteuses.
- tilmanocept (Lymphoseek® 50µg kit pour préparation radiopharmaceutique) : prolongation temporaire de la durée de conservation.

## Sources

En plus des sources générales consultées systématiquement par le CBIP (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), pour écrire le Bon à Savoir "Infos récentes", les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch, les Bulletins d'Information de Pharmacologie.

## Sources générales

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 31 mai 2022
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 31 mai 2022
- Martindale, The Complete Drug Reference, consulté la dernière fois le 31 mai 2022
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>, consulté la dernière fois le 31 mai 2022
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique), consulté la dernière fois le 31 mai 2022

## Sources spécifiques

- 1 Thorens®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 2 Evrysdi®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 3 Evrysdi® EMA-EPAR Assessment Report. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 4 Risdiplam for treating spinal muscular atrophy. NICE Guidance Dec 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta755/resources/risdiplam-for-treating-spinal-muscular-atrophy-pdf-82611377117125>
- 5 Med Lett Drugs Ther. 2021 Jul 26;63(1629):e1-2
- 6 Levin MJ et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. N Engl J Med (2022 April 18). DOI:10.1056/NEJMoa2116620.
- 7 EPAR : Evusheld® EMA-EPAR Assessment Report. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evusheld-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evusheld-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 8 KCE. Balises pour le traitement médicamenteux du COVID-19-Usage ambulatoire-Résumé à l'attention des médecins généraliste du 29/04/2022. <https://kce.fgov.be/sites/default/files/2022-04/BalisesCOVIDGPs-FR.pdf>
- 9 tixagévimab + cilgavimab (Evusheld(r)) et prévention de la maladie covid-19. Rev Presc mai 2022. 42 (463) : 325 1 à 3.
- 10 Med Lett Drugs Ther. 2022 Jan 10;64(1641):1-2
- 11 Interim Clinical Guidance for Adults with Confirmed COVID-19 in Belgium (version 28, avril 2022). Sciensano [https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19\\_InterimGuidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf)
- 12 Evusheld-Résumé des Caractéristiques du Produit

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Vitamine D : surdosage accidentel chez le nourrisson et l'enfant

Plusieurs notifications font état d'erreurs dans l'administration de la vitamine D chez les enfants. Ces erreurs peuvent entraîner une intoxication à la vitamine D qui, dans les cas sévères, peut nécessiter une hospitalisation.

La **posologie** et le **mode d'administration** doivent être correctement expliqués aux parents. Certaines **précautions** sont parfois nécessaires pour éviter les erreurs d'administration pouvant entraîner un surdosage.

### Positionnement de l'administration de la vitamine D chez le nourrisson et l'enfant

Voir le Répertoire 14.2.1.2 Vitamine D et dérivés.

L'exposition au rayonnement UV est cruciale pour assurer un bon statut en vitamine D. Un statut vitaminique D insuffisant peut être constaté chez les nourrissons de moins d'un an qui sont trop peu exposés au soleil. Une supplémentation en vitamine D est alors nécessaire pour prévenir une carence. Il faut toutefois faire attention au danger que peut parfois représenter un surdosage en vitamine D et prendre les **précautions** nécessaires pour éviter un surdosage.

### Posologie

Pour la prévention de la carence en vitamine D jusqu'à l'âge de 1 an, le colécalciférol (vitamine D3) est administré sous forme de monopréparation. Le colécalciférol est également utilisé en prophylaxie chez les nourrissons à la peau foncée, en particulier lorsqu'ils sont peu exposés au soleil, et chez les enfants traités par des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (tels que la carbamazépine). Certaines sources, telles que l'ONE et Kind&Gezin, préconisent une supplémentation en vitamine D à tous les enfants, même après l'âge de 1 an, jusqu'à l'âge de 6 ans<sup>1</sup>. Cette supplémentation n'est pas recommandée sur la base d'études ayant utilisé des critères d'évaluation cliniques, mais dans l'objectif d'atteindre certaines concentrations sériques. Des incertitudes subsistent quant à la concentration sérique optimale. La dose recommandée est toujours de 400 UI de vitamine D par jour.

### Surdosage lors de l'administration de la vitamine D

#### Risques en cas de surdosage

Un surdosage en vitamine D peut entraîner le développement d'une hypervitaminose D et d'une hypercalcémie. Les complications suivantes peuvent accompagner cette hypercalcémie<sup>2</sup>:

- Nausées et vomissements
- Refus d'alimentation
- Perte de poids
- Déshydratation
- Hypercalciurie pouvant se manifester par des lithiases urinaires et des néphrocalcinoses.

En cas d'hypercalcémie sévère, de perte de poids et/ou de déshydratation, une hospitalisation peut s'avérer nécessaire.

### Surdosages et erreurs d'administration

Le Centre antipoison français de Nancy, qui traite les données d'une population de plus de 17 millions de Français, a enregistré 1 255 cas d'administration accidentelle ou d'erreurs avec des médicaments à base de colécalciférol sous forme de gouttes, entre janvier 2017 et avril 2020<sup>3</sup>.

#### Surdosage par les parents, suite à une erreur ou à cause d'un flacon compte-gouttes défectueux

Dans environ 200 cas rapportés, il s'agissait d'erreurs, principalement dues à un flacon défectueux, une inattention lors de l'administration, une prescription mal comprise ou une confusion avec des médicaments administrés concomitamment, tels que des antibiotiques<sup>2</sup>.

#### Manipulations par l'enfant lui-même

La moitié des cas (plus de 600 cas) concerne des administrations accidentelles à l'initiative de l'enfant lui-même. Le plus souvent, l'enfant a pris le flacon et bu la solution, ou en a fait boire à un enfant plus jeune. Parfois, la solution a été projetée dans un œil<sup>2</sup>.

## Exposition oculaire accidentelle

Dans plus de 200 cas, la vitamine D a été administrée accidentellement dans l'œil. L'exposition oculaire peut provoquer une conjonctivite ou une rougeur transitoire de la paupière. Les parents ont parfois éprouvé des difficultés pour effectuer le rinçage de l'œil atteint<sup>4</sup>.

## Précautions à prendre

Les notifications de surdosages et d'erreurs dans l'administration de la vitamine D soulignent la nécessité de prendre des précautions et d'informer sur l'administration correcte lors de la prescription de la vitamine D aux enfants. Les précautions suivantes sont importantes pour éviter les erreurs lors de la prescription de la vitamine D sous forme de flacon compte-gouttes :

- La concentration et la posologie doivent toujours être contrôlées. La vitamine D est disponible sous forme de diverses spécialités et compléments alimentaires, dont la composition, et donc la posologie, sont très variables : par exemple, l'équivalent de 400 UI = 6 gouttes de D-cure®, contre 2 gouttes de Dixx® (complément alimentaire).
- Les risques et les symptômes du surdosage en vitamine D doivent être communiqués aux parents. Ils ne doivent pas croire que la vitamine D est un produit entièrement inoffensif.
- L'utilisation d'un compte-gouttes doit être correctement expliquée.
- Avant d'utiliser un compte-goutte, il est préférable de vérifier qu'il ne présente pas de défauts.
- Le médicament doit être conservé hors de portée des enfants. Un compte-gouttes fermé par un bouchon sécurité enfant peut être utile à cet effet.
- Il faut également signaler le danger d'une exposition oculaire accidentelle.

## Sources

<sup>1</sup> Extra vitamines. Kind en Gezin. Publié le 28 mai 2021. Consulté le 12 mai 2022 <https://www.kindengezin.be/nl/thema/voeding/borstvoeding/hoe-geef-je-borstvoeding/extra-vitamines>

<sup>2</sup> Vitamine D en flacons compte-gouttes pour nourrissons ou enfants surdoses et expositions oculaires par erreur *Précrire*. 2021;41(456):754.

<sup>3</sup> *Vitamin D Chez Les Enfants: Adapter La Dose*. Précrire; 2020:1.

<sup>4</sup> Compléments alimentaires à base de vitamine D surdoses chez des nourrissons. *Précrire*. 2021;41(451):352.

## 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](mailto:redaction@cbip.be))

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

**Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.