

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MARS 2018

INTRO :

Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES

Fiches de transparence: mise à jour

Le présent article aborde quelques nouveautés qui méritent d'être mentionnées, au sujet des Fiches de transparence suivantes : "AVC : prévention secondaire", "Migraine" et "Troubles gastriques".

Prise en charge du psoriasis en plaques (Mis à jour le 22/10/2019)

Le présent article positionne les traitements locaux (principalement les émoullients, les corticostéroïdes, les analogues de la vitamine D et l'acide salicylique), la photothérapie et les traitements systémiques (principalement le méthotrexate, éventuellement la ciclosporine, l'acitrétine, l'aprémilast ou les agents biologiques) dans le psoriasis en plaques.

Corticostéroïdes dans le mal de gorge aigu

Une dose unique de corticostéroïdes par voie systémique dans le mal de gorge aigu semble relativement sûre dans la plupart des cas, mais son effet sur les symptômes est limité. Elle est donc à déconseiller en particulier chez les personnes âgées et les patients présentant des comorbidités.

BON À SAVOIR

Directive révisée de l'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) concernant l'hypertension : quelques aspects d'un point de vue clinique

Le CBIP estime que les données actuelles ne suffisent pas à prouver que l'augmentation du nombre de patients à traiter selon les nouveaux critères de la directive américaine de l'ACC/AHA sur l'hypertension se traduira par un bénéfice proportionnel en termes de santé.

INFORMATIONS RÉCENTES

février 2018

Nouveautés en médecine spécialisée

- nonacog gamma
- sarilumab

Nouveautés en oncologie

- olaratumab

Suppressions

- barnidipine et nitrendipine
- oxacilline
- vaccin combiné contre l'hépatite A et la fièvre typhoïde
- capsaïcine à faible concentration

Autres modifications

- remboursement de la benzylpénicilline.

PHARMACOVIGILANCE

Probiotiques contenant *Saccharomyces boulardii* (le médicament Enterol® et divers compléments alimentaires): désormais contre-indiqués chez les patients gravement malades et les patients immunodéprimés

Ce mois-ci dans les Folia

La publication de la mise à jour annuelle des Fiches de transparence dans les Folia sera désormais échelonnée sur trois numéros. Ces mises à jour permettent de s'informer en quelques lignes sur les données récentes concernant des sujets majeurs. Le présent numéro aborde plusieurs nouveautés au sujet des Fiches de transparence suivantes : « AVC : prévention secondaire », « Migraine » et « Troubles gastriques ». Concernant les fiches « Goutte », « Troubles mictionnels chez l'homme (HBP) », « Ostéoporose » et « Sevrage tabagique », il n'y a pas de données nécessitant une mise à jour.

Pour un certain nombre de maladies fréquentes, il est utile, après un certain temps, de réévaluer la prise en charge médicamenteuse et de faire le point. C'est ce que fait le présent numéro au sujet du psoriasis en plaques. Pour ce qui est de la prise en charge en première ligne (le traitement local), la situation n'a pas beaucoup changé depuis les Folia de juin 2006 ayant traité ce sujet. En revanche, l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge systémique spécialisée s'est nettement étoffé.

Si l'on suivait les nouveaux critères de la directive de l'ACC/AHA en matière d'hypertension, l'impact serait grand en termes de nombre de patients à traiter pour hypertension. On peut se demander si ceci est proportionné au bénéfice que l'on peut en attendre en termes de santé. Quelques remarques importantes s'imposent à ce sujet, que vous trouverez dans le présent numéro.

Fiches de transparence: mise à jour

Désormais, les mises à jour des Fiches de transparence paraîtront 3 fois par an dans les Folia : en février (fiches concernant la goutte, les troubles gastriques, les troubles mictionnels chez les hommes (HBP), la migraine, l'ostéoporose, le sevrage tabagique, la prévention secondaire des AVC), en juin (fiches concernant l'ADHD, les troubles anxieux, les douleurs neuropathiques, l'obésité, l'insomnie, la fibrillation auriculaire, le zona) et en octobre (fiches concernant la démence, les dermatomycoses, le diabète de type 2, la leucorrhée, l'incontinence urinaire, la rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins)).

AVC: prévention secondaire

Une étude de cohorte signale que l'arrêt d'un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique à faible dose est associé à une augmentation du risque cardio-vasculaire de 37% par rapport à la poursuite du traitement. La raison pour laquelle le traitement est arrêté pourrait partiellement expliquer cette augmentation du risque, et bien sûr, l'effet protecteur ayant motivé l'instauration du traitement disparaît au moment de l'arrêt.

Dans une étude de cohorte, on a constaté que l'arrêt de l'acide acétylsalicylique (AAS) utilisé à long terme à faible dose était associé à une augmentation du risque cardio-vasculaire de 37%, en comparaison avec les patients qui avaient continué à prendre l'AAS, quelle que soit l'indication (prévention primaire ou secondaire). Le risque augmentait rapidement après l'arrêt et ne semblait pas diminuer avec le temps. Cette étude de cohorte suédoise a suivi pendant 3 ans plus de 600.000 utilisateurs d'AAS (80-160 mg) adhérents au traitement. En ne prenant en considération que les patients en prévention secondaire (dont les patients ayant eu un AVC), on observe, pour 36 patients ayant arrêté l'AAS, 1 accident cardio-vasculaire supplémentaire par an, par rapport aux patients ayant poursuivi leur traitement par AAS¹⁻³. On ignore dans cette étude observationnelle quelle était la raison précise ayant motivé l'arrêt du traitement, mais ce n'était pas en raison d'une hémorragie aiguë ni d'une intervention urgente.

En s'appuyant sur cette étude, les auteurs concluent que l'AAS à faible dose doit être poursuivi à vie chez les patients qui le tolèrent bien. Ceci appelle toutefois quelques commentaires.

- Un lien de causalité ne peut jamais être établi avec certitude dans une étude observationnelle. La raison même ayant motivé l'arrêt du traitement pourrait (partiellement) expliquer l'augmentation du risque : par exemple une détérioration de l'état général.
- Avant de conclure que l'AAS ne peut être interrompu chez aucun patient, ceci devrait également faire l'objet d'études randomisées.
- L'augmentation du risque dans cette étude était du même ordre de grandeur que la diminution du risque observée après l'instauration d'un traitement par AAS, ce qui suggère que l'effet protecteur disparaît à l'arrêt du traitement. Cette étude ne permet pas de savoir avec certitude si l'arrêt du traitement par AAS est associé à un effet rebond.

Migraine

Dans une RCT, la mélatonine est associée à une plus grande efficacité en prévention de la migraine que l'amitriptyline (à faibles doses). L'étude a ses limites et ne permet pas de définir la place exacte de la mélatonine dans la prévention de la migraine.

Un traitement préventif avec de la mélatonine à courte durée d'action, à raison de 3 mg par jour pendant 12 semaines, était associé, dans une RCT brésilienne menée en double aveugle et contrôlée par placebo (n= 196), à une plus grande diminution du nombre de jours avec migraine, en comparaison avec le placebo et avec l'amitriptyline à 25 mg par jour⁴⁻⁶. Le critère d'évaluation "diminution de 50% du nombre de jours avec migraine" avait été atteint chez 54% des patients traités par mélatonine, contre 39% dans le groupe traité par amitriptyline et 20% dans le groupe placebo (statistiquement significatif). L'amitriptyline était plus fréquemment associée à des effets indésirables que la mélatonine. En Belgique, seule la mélatonine à longue durée d'action est disponible en comprimés de 2 mg, ayant comme seule indication l'insomnie chez les personnes âgées de plus de 55 ans. Il aurait été plus pertinent aussi de comparer la mélatonine avec la dose d'amitriptyline couramment utilisée dans la prévention de la migraine (30 à 150 mg) ou avec le propranolol, le traitement de premier choix dans cette indication.

Troubles gastriques

Chez les patients atteints d'une œsophagite de reflux (gastroesophageal reflux disease ou GERD) dont les symptômes se manifestent malgré un traitement par IPP, l'intérêt d'y ajouter un antiacide + alginate n'est pas clair⁷.

Dans une RCT récente incluant 236 participants atteints d'une œsophagite de reflux et ne présentant pas de lésions graves à l'endoscopie, qui continuaient à souffrir de pyrosis ou de reflux malgré l'utilisation quotidienne d'IPP, l'ajout d'un antiacide + alginate

ne représentait aucun bénéfice en comparaison avec le placebo. La réponse placebo était toutefois importante (48%). Ces résultats ne sont pas conformes à 2 petites RCT antérieures⁷⁻⁹ qui avaient quant à elles constaté un bénéfice statistiquement significatif avec l'antiacide + alginate. L'incohérence de ces résultats d'études pourrait s'expliquer par la diversité de la population incluse (œsophagite de reflux de différents degrés de sévérité) ou par un problème de qualité des études.

Goutte, Troubles mictionnels chez l'homme (HBP), Ostéoporose, Sevrage tabagique

Aucune donnée pertinente pour cette mise à jour n'a été publiée à ce sujet.

Références

- 1 Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events. A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation* 2017;136:1183-92. url: <http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/136/13/1183.full.pdf>.
- 2 Orciari A. Aspirin Discontinuation Tied to Increased Risk for CV Events. *Physician's First Watch* 2017. Comment on: Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events. A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation* 2017;136:1183-92. , url: <https://www.jwatch.org/fw113363/2017/09/26/aspirin-discontinuation-tied-increased-risk-cv-events>.
- 3 Gore J. The Consequences of Stopping Low-Dose Aspirin. *NEJM J Watch* 2017. Comment on: Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events. A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation* 2017;136:1183-92. url: <http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/136/13/1183.full.pdf>.
- 4 Joly L. Melatonine voor de preventie van migraineaanvallen? *Minerva* 2017;16:115-8. url:<http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2111>.
- 5 Joly L. La mélatonine en prévention des crises de migraine? *Minerva* 2017;16:115-8. Comment on: Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, et al. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptylin 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1127-32., url: <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2112>.
- 6 Goncalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, et al. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1127-32, Oct. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27165014>.
- 7 Johnson DA. Adding Alginates to PPIs for Breakthrough GERD Symptoms. *NEJM J Watch* 2017, May 31. Comment on: Coyle C, Crawford G, Wilkinson J, et al. Randomised clinical trial: addition of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) to proton pump inhibitor therapy in patients with breakthrough symptoms. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2017;45:1524-33. , url: <https://www.jwatch.org/na44216/2017/05/31/adding-alginates-ppis-breakthrough-gerd-symptoms>.
- 8 Coyle C, Crawford G, Wilkinson J, et al. Randomised clinical trial: addition of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) to proton pump inhibitor therapy in patients with breakthrough symptoms. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2017;45:1524-33. url: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14064>.
- 9 Reimer C, Lodrup AB, Smith G, et al. Randomised clinical trial: alginate (Gaviscon Advance) vs. placebo as add-on therapy in reflux patients with inadequate response to a once daily proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:899-909, Apr. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26909885>.

Prise en charge du psoriasis en plaques (Mis à jour le 22/10/2019)

Le psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire) est une affection cutanée chronique, auto-immune, érythématosquameuse, dont les traitements disponibles sont uniquement symptomatiques. La base de la prise en charge du psoriasis repose sur l'application d'émollients et d'un traitement local par des corticostéroïdes, associés ou non à des analogues de la vitamine D. L'acide salicylique a une place en tant qu'adjuvant dans le traitement de l'hyperkératose, en particulier dans le psoriasis du cuir chevelu. De plus, l'acide salicylique augmente la pénétration cutanée des corticostéroïdes. Les préparations à base de goudron n'ont qu'une place très limitée et le dithranol n'est plus recommandé. Si l'efficacité du traitement local s'avère insuffisante ou que la surface à traiter est importante, on peut se tourner vers la photothérapie (premier choix : rayons UVB). En cas de psoriasis modéré à sévère, le méthotrexate est le premier choix de traitement. La ciclosporine est une alternative. En cas de réponse insuffisante ou de contre-indication, un agent biologique (ou l'aprémilast) peut être utilisé. Certaines recommandations récentes (2019) émettent des premiers choix de traitement parmi les agents biologiques. Le CBIP est d'avis que les données sur lesquelles sont basées ces affirmations ne permettent pas de faire ces choix. Les corticostéroïdes oraux n'ont pas de place dans le traitement du psoriasis.

Le psoriasis est une affection cutanée inflammatoire chronique, touchant environ 1 à 3 % de la population européenne¹. Le psoriasis en plaques ou psoriasis vulgaire est la forme la plus courante de psoriasis, affectant 90% des patients et caractérisée par des épisodes d'exacerbation et de rémission².

Le psoriasis en plaques se caractérise par des plaques érythématosquameuses, souvent accompagnées de démangeaisons lors de l'apparition de ces plaques. Les lésions cutanées surviennent plus fréquemment sur les faces externes des coudes et des genoux, le cuir chevelu et la région lombo-sacrée. On parle de forme modérée de psoriasis en plaques lorsque la surface totale des lésions dépasse 5 % de la surface corporelle, de forme sévère lorsque la surface totale dépasse 10 %.²



Le traitement médicamenteux du psoriasis en plaques est symptomatique et a pour but de diminuer l'ampleur des lésions cutanées. Aucun traitement ne permet une guérison définitive ou n'a un effet sur l'évolution à long terme de cette affection. Référer le patient à un spécialiste est indiqué lors de l'instauration d'un traitement chez un enfant, lorsque le traitement local s'avère inefficace et en cas de formes modérées à sévères de psoriasis en plaques.^{2,3}

Autres formes de psoriasis :

- Le psoriasis en gouttes touche plus souvent les enfants et les jeunes adultes et est caractérisé par la présence de papules au niveau du tronc et des membres. Il peut être précédé d'une infection à streptocoques au niveau de la gorge ou des amygdales. Chez les enfants et les jeunes adultes, le psoriasis en gouttes guérit en général spontanément en quelques semaines tandis que chez les adultes, il prend souvent un caractère plus chronique évoluant vers le psoriasis en plaques.



- Le psoriasis pustuleux est une forme rare de psoriasis caractérisée par l'apparition de pustules pouvant confluer. Il peut être

local (surtout dans la région palmoplantaire) ou généralisé.



- L'érythrodermie ou psoriasis érythrodermique est très rare et caractérisé par un érythème généralisé avec desquamations.



- L'arthrite psoriasique survient dans 5 à 40 % des cas de psoriasis et atteint surtout les articulations des doigts, des orteils et des genoux. En cas de plaintes importantes, une prise en charge par un rhumatologue est nécessaire. 80 % des cas d'arthrite psoriasique au niveau des doigts vont de pair avec une atteinte des ongles.²



Un patient atteint par une de ces formes de psoriasis doit être référé à un spécialiste.²

Cet article traite uniquement de la prise en charge du psoriasis en plaques.

Traitement local

Emollients

L'application régulière d'émollients (le plus souvent des crèmes hydrophiles à base de glycérol, de céto-macrogol ou d'urée mais aussi des crèmes plus grasses comme par exemple le cérat réfrigérant, appelé aussi *cold cream*) constitue la base de la prise en charge du psoriasis, quel que soit le traitement médicamenteux utilisé, aussi bien pendant les périodes d'exacerbation que les périodes de rémission. Son but est d'hydrater la peau, de renforcer la barrière cutanée et de diminuer les démangeaisons et la desquamation de la peau. Bien que la recommandation d'utiliser des émollients dans le traitement du psoriasis repose surtout sur l'expérience dans la pratique, elle est justifiée vu le risque très limité d'effets indésirables et le bénéfice attendu ; ils permettraient de diminuer le recours aux corticostéroïdes en cas de psoriasis léger. Le choix de l'émollient se fera principalement en fonction de la préférence du patient et de la localisation des lésions. L'émollient est à appliquer au moins une heure après le traitement local actif.^{2,4,5,6}

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes par voie locale restent le traitement médicamenteux topique de premier choix.^{2,3} Il existe des preuves d'efficacité pour les corticostéroïdes locaux en monothérapie dans le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte. Les preuves d'efficacité en cas d'usage prolongé sont limitées. On manque d'études concernant leur utilisation chez les enfants.^{2,6,7}

- Une Revue Cochrane⁴ de bonne qualité a comparé l'efficacité des différents traitements locaux utilisés dans le psoriasis en plaques (corticostéroïdes, analogues de la vitamine D, préparations à base de goudron, dithranol, acide salicylique). Quasi toutes les études portaient sur des sujets adultes et la durée moyenne de traitement était de 7 semaines (1 à 52 semaines). Les critères d'évaluation primaires sont diverses échelles utilisées pour évaluer la sévérité ou l'évolution du psoriasis (IAGI ou IGA, TSS, PASI, PAgI ou PGA). Ces échelles sont rassemblées en un critère d'évaluation primaire combiné qui est exprimé en *Standardised Mean Difference (SMD)*.
 - IAGI: *Investigator's Assessment of Overall Global Improvement*
 - IGA: *Investigator's Global Assessment of Disease Severity*
 - TSS: *Total Severity Scores*
 - PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*
 - PAgI: *Patient Assessment of overall Global Improvement*
 - PAG: *Patient Global Assessment of Disease Severity*
- Les corticostéroïdes montrent une efficacité supérieure au placebo : SMD de -0,89 (IC 95% -1,06 à -0,72, 14 études, 2011 participants) pour les corticostéroïdes puissants et de -1,56 (IC 95% -1,87 à -1,26, 10 études, 1264 participants) pour les corticostéroïdes très puissants.
- Le Tableau 1. (voir plus loin) reprend les données d'efficacité des analogues de la vitamine D et des corticostéroïdes.

Le choix de la puissance du corticostéroïde à utiliser (voir Note au chapitre 15.2. du Répertoire) dépend principalement de l'âge du patient et de la localisation des lésions cutanées. Les étapes de la prise en charge du psoriasis en plaques par un traitement local sont décrites plus loin.

Lors d'une application locale, un risque d'apparition d'effets indésirables locaux et systémiques n'est pas à exclure (voir voir chapitre 15.2. du Répertoire). Ce risque augmente notamment avec la durée du traitement et l'étendue des lésions à traiter. Lorsque la posologie (décrite ci-dessous) est scrupuleusement respectée, ce risque est limité.²

Analogues de la vitamine D

Il existe également des preuves d'efficacité pour les analogues de la vitamine D en monothérapie dans le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte. Les preuves d'efficacité en cas d'usage prolongé sont limitées. Vu leur début d'action lent, ils sont souvent associés à un corticostéroïde (voir Répertoire chapitre 15.7.). Les analogues de la vitamine D ne semblent pas plus efficaces que les corticostéroïdes puissants (p.ex. valérate de bétaméthasone) et très puissants (p.ex. dipropionate de bétaméthasone).^{2,4} Ils exposent à des effets indésirables locaux tels une irritation et une sensation de brûlure.⁴ Le risque d'apparition d'effets indésirables à court terme est plus élevé avec les analogues de la vitamine-D qu'avec un corticostéroïde puissant. Par contre, étant donné que la plupart des études sont de courte durée, ce risque à long terme ne peut être défini. On manque d'études concernant l'utilisation des analogues de la vitamine D chez les enfants.²

- Le Tableau 1. (voir plus loin) reprend les données d'efficacité des analogues de la vitamine D et des corticostéroïdes.
- Dans la Revue Cochrane de Mason et al. 2013⁴ les analogues de la vitamine D se sont montrés plus efficaces que le placebo : SMD de -0,96 (IC 95% -1,15 à -0,77) pour le calcipotriol, SMD de -0,73 (IC 95% -1,09 à -0,37) pour le tacalcitol, SMD de -0,92 (IC 95% -1,54 à -0,29) pour le calcitriol.
- Les études de bonne qualité comparant l'efficacité des analogues de la vitamine D et des corticostéroïdes sont limitées. Plusieurs études montrent une différence d'efficacité statistiquement significative en défaveur de l'analogue de la vitamine D : une analyse de trois études montre un effet légèrement inférieur du calcipotriol par rapport au dipropionate de bétaméthasone (SMD 0,43, IC 95% 0,28 à 0,58 ; n=1728); une autre analyse de deux études montre un effet inférieur (à la limite d'être statistiquement significatif) du tacalcitol par rapport au valérate de bétaméthasone (SMD 0,41 IC 95% 0,09 à 0,74 ; n=148). Une autre analyse de 4 études ne montre pas de différence statistiquement significative entre le calcipotriol et le valérate de bétaméthasone (SMD -0,12, IC 95% 0,26 à 0,02 ; n=1557).⁴

L'association d'un analogue de la vitamine D et d'un corticostéroïde est fréquente, surtout pour traiter le psoriasis au niveau des membres et du tronc. L'efficacité de l'association semble supérieure à celle d'un corticostéroïde en monothérapie. L'association d'un corticostéroïde à un analogue de la vitamine D atténue les effets indésirables de ce dernier.² La seule association fixe disponible en spécialité est composée de calcitriol et de dipropionate de bétaméthasone, un corticostéroïde très puissant rarement recommandé en association (voir plus loin).

- Le Tableau 1. (voir plus loin) reprend les données d'efficacité des analogues de la vitamine D et des corticostéroïdes.
- L'association calcipotriol + dipropionate de bétaméthasone est plus efficace qu'un placebo (SMD -1,44, IC 95% -1,76 à -1,12, 6 études ; n = 2264).⁴
- Une analyse de trois études a montré que l'association calcipotriol + dipropionate de bétaméthasone est plus efficace que le corticostéroïde seul : SMD -0,40 (IC 95% -0,52 à -0,27 ; n = 1026). Une étude comparant l'association calcipotriol + propionate de clobétasol avec le propionate de clobétasol seul arrive à la même conclusion : SMD -0,69 (IC 95% -1,22 à -0,15 ; n=65). Par contre, une autre étude comparant l'association calcipotriol + dipropionate de bétaméthasone versus propionate de clobétasol montre une efficacité moindre (à la limite d'être statistiquement significatif) de l'association (SMD 0,45, IC 95% 0,09 à 0,81 ; n = 122).⁴
- Dans la revue systématique de Mason et al. ⁴ il n'y a pas d'études comparant une association de corticostéroïde + analogue de la vitamine D avec un analogue de la vitamine D seul.

Tableau 1. Efficacité relative des corticostéroïdes et des analogues de la vitamine D, exprimée en SMD*

Traitements comparés	SMD (IC95%)
Corticostéroïdes puissants vs placebo	-0,89 (-1,06 à -0,72)
Corticostéroïdes très puissants vs placebo	-1,56 (-1,87 à -1,26)
Tacalcitol vs placebo	-0,73 (-1,09 à -0,37)
Calcitriol vs placebo	-0,92 (-1,54 à -0,29)
Calcipotriol vs placebo	-0,96 (-1,15 à -0,77)
Calcipotriol vs dipropionate de bétaméthasone	0,43 (0,28 à 0,58)
Tacalcitol vs valérate de bétaméthasone	0,41 (0,09 à 0,74)
Calcipotriol vs valérate de bétaméthasone	-0,12 (-0,26 à 0,02)
Calcipotriol + dipropionate de bétaméthasone vs placebo	-1,44 (-1,76 à -1,12)
Calcipotriol + dipropionate de bétaméthasone vs dipropionate de bétaméthasone seul	-0,40 (-0,52 à -0,27)
Calcipotriol + propionate de clobétasol vs propionate de clobétasol seul	-0,69 (-1,22 à -0,15)
Calcipotriol + dipropionate de bétaméthasone vs propionate de clobétasol, n = 122)	0,45 (0,09 à 0,81)
Association corticostéroïde + analogue de la vitamine D vs analogue de la vitamine D seul	/

* SMD : Standardised Mean Difference, critère d'évaluation primaire combiné, rassemblant les scores de plusieurs échelles (IAGI ou IGA, TSS, PASI, PAgI ou PGA).

Acide salicylique

L'acide salicylique en usage topique à faible dose peut être associé à un corticostéroïde pour augmenter la pénétration cutanée (et donc l'efficacité) de ce dernier. Il est également utilisé à dose plus élevée pour traiter une hyperkératose, entre autres au niveau du cuir chevelu. En cas d'usage prolongé ou à forte concentration, il peut provoquer une irritation de la peau. Il est conseillé d'évaluer l'efficacité du traitement après 2 semaines d'utilisation.²

Préparations à base de goudron

Les préparations magistrales à base de goudron (crème hydrophile à 5%, 10% ou 20% de coaltar saponiné) étaient proposées dans le traitement du psoriasis du cuir chevelu, en cas d'hyperkératose. Leur mécanisme d'action n'est pas clair ; elles auraient des propriétés anti-inflammatoires, apaiseraient les démangeaisons et réduiraient l'épaisseur de la couche squameuse.² Les preuves d'efficacité pour ces préparations sont limitées ; elles ne s'avèrent pas plus efficaces qu'un placebo dans le traitement du psoriasis du cuir chevelu (taux de réponse de 19% et 18% respectivement ; critère d'évaluation : échelle IAGI).^{2,6,8} Le goudron a une odeur désagréable, provoque une coloration brunâtre des textiles et est photosensibilisant. Les suspicions d'un effet carcinogène, mises en évidence dans des études animales, n'ont pas été confirmées chez l'homme.² Les préparations à base de goudron ne constituent certainement pas un premier choix en cas d'hyperkératose du cuir chevelu; leur utilisation est déconseillée.

Dithranol

En raison de ses effets indésirables (coloration brunâtre de la peau, des cheveux, des ongles et des textiles, irritation cutanée) et de l'instabilité de la préparation magistrale (oxydation rapide), le dithranol n'est plus recommandé.²

Étapes du traitement local du psoriasis en plaques^{2,3,7}

Le traitement local du psoriasis en plaques se fait souvent par étapes. Le traitement initial est choisi en fonction de la localisation des plaques, de l'âge du patient et de la sévérité de l'affection. Ces recommandations se basent principalement sur celles du *Nederlands Huisartsen Genootschap Standaarden (NHG Standaarden)* et du *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*.

Adultes

- **Plaques localisées au niveau du visage, des plis cutanés ou des parties génitales :**
 - **Étape 1:** corticostéroïde moyennement puissant (voir chapitre 15.2.3. du Répertoire), 1 fois par jour pendant 4 semaines².
 - **Étape 2:** corticostéroïde moyennement puissant le soir + analogue de la vitamine D le matin (ou combinaison fixe 1 fois par jour le soir), pendant 4 semaines.
- **Plaques localisées au niveau du cuir chevelu :**
 - **Étape 1:** corticostéroïde puissant (voir chapitre 15.2.2. du Répertoire), par exemple sous forme de lotion ou de solution, 1 fois par jour pendant 4 semaines. En cas d'hyperkératose : corticostéroïde puissant + acide salicylique, 1 fois par jour jusqu'à disparition des zones hyperkératosiques.
 - **Étape 2:** corticostéroïde puissant le soir + analogue de la vitamine D le matin (ou combinaison fixe 1 fois par jour le soir), pendant 4 semaines.
 - **Étape 3:** corticostéroïde très puissant (voir chapitre 15.2.1. du Répertoire) 1 fois par jour pendant 4 semaines. Eventuellement, en cas de lésions persistantes : corticostéroïde puissant sous occlusion, pendant maximum 2 semaines.
- **Plaques localisées au niveau des membres et du tronc :**
 - **Étape 1:** corticostéroïde puissant (voir chapitre 15.2.2. du Répertoire), 1 fois par jour pendant 4 semaines.
 - **Étape 2:** corticostéroïde puissant le soir + analogue de la vitamine D le matin (ou combinaison fixe 1 fois par jour le soir), pendant 4 semaines.
 - **Étape 3:** corticostéroïde très puissant (voir chapitre 15.2.1. du Répertoire) 1 fois par jour pendant 4 semaines. Eventuellement, en cas de lésions persistantes : corticostéroïde puissant sous occlusion, pendant maximum 2 semaines.

Enfants

- **Indépendamment de la localisation des plaques :**
 - **Étape 1:** corticostéroïde moyennement puissant, 1 fois par jour pendant 4 semaines.
 - **Étape 2:** corticostéroïde moyennement puissant le soir + analogue de la vitamine D le matin (ou combinaison fixe 1 fois par jour le soir), pendant 4 semaines.

Note: L'acide salicylique, associé au traitement local dans le cadre d'une hyperkératose, peut également être utilisé à d'autres endroits que le cuir chevelu.

Il est conseillé d'évaluer l'efficacité du (nouveau) traitement après 4 semaines, et après 2 semaines en cas d'application d'un corticostéroïde sous occlusion (risque d'effets indésirables systémiques) ou d'acide salicylique (irritant à long terme).

Lorsque les lésions répondent bien au traitement, il est conseillé d'adopter un schéma de traitement intermittent, où le traitement local est appliqué à la fréquence minimale permettant la stabilisation des lésions. Lorsque le traitement local ne suffit pas ou en cas de psoriasis modéré à sévère, on peut se tourner vers la photothérapie ou un traitement systémique. Dans ce cas, le patient doit être référé à un spécialiste.^{2, 13}

Photothérapie

La photothérapie est indiquée pour le traitement en deuxième ligne des formes modérées à sévères de psoriasis. Le traitement par des rayons ultraviolets de type B (UVB) constitue le premier choix. En cas de réponse insuffisante ou de rechute rapide, on se tournera vers la PUVA-thérapie, qui combine la prise de psoralènes (méthoxsalène) avec une irradiation ultérieure par des rayons ultraviolets de type A (UVA). Le méthoxsalène n'est plus disponible en Belgique (voir chapitre 15.7.5.). Il peut être importé depuis la France ou l'Allemagne.

Ces traitements doivent être prescrits et suivis par un dermatologue. La PUVA-thérapie est associée à un risque accru de cancers cutanés, et ceci vaut probablement aussi pour l'irradiation par les UVB. D'autres effets indésirables possibles sont un érythème pouvant être grave, une sensation de brûlure ou des phlyctènes.²

Traitement systémique

Un traitement systémique peut être envisagé en deuxième ligne, en cas de psoriasis modéré à sévère, lorsque les traitements locaux et/ou la photothérapie ne sont pas assez efficaces, contre-indiqués ou en cas de rechutes rapides.^{2,3,9} Le traitement systémique comprend des molécules non biologiques administrées le plus souvent par voie orale (immunosuppresseurs, acitrétine) ou des agents biologiques administrés par injection.

Molécules non biologiques

- Le **méthotrexate** à faible dose est le traitement systémique de **premier choix** dans le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis en plaques qui répondent mal aux traitements locaux et/ou à la photothérapie. Son efficacité augmente avec la durée du traitement, ce qui le rend intéressant dans le traitement de fond du psoriasis à plus long terme. Le méthotrexate a une marge thérapeutique-toxique étroite et est responsable d'effets indésirables parfois graves tels hépatotoxicité, néphrotoxicité, aplasie médullaire, ulcère gastroduodénal, et très rarement réactions anaphylactiques (voir chapitre 13.2.1. du Répertoire). La prise d'acide folique (4 à 10 mg une seule fois par semaine, au moins 24 heures après la prise de méthotrexate, ou 1 mg par jour), l'utilisation de la dose efficace la plus faible possible (une seule dose hebdomadaire, voir Folia de novembre 2017) et un monitoring strict permettent de diminuer ces effets indésirables.^{2,3}
- La **ciclosporine** peut être une alternative au méthotrexate lorsque celui-ci est contre-indiqué ou mal supporté.^{2,3} Elle est également utilisée lorsqu'un effet thérapeutique rapide est souhaité.³ La ciclosporine est un immunosuppresseur avec une marge thérapeutique-toxique étroite et est responsable d'effets indésirables pouvant être graves, notamment une diminution de la résistance contre tout type d'infection, l'apparition de lymphomes et autres cancers, surtout cutanés, une néphrotoxicité, une hypertension ou un hirsutisme (voir chapitre 12.3.1.4. du Répertoire).
- L'**acitrétine** (un dérivé synthétique de la vitamine A, voir chapitre 15.7.4 du Répertoire), est surtout utilisée dans les formes particulières de psoriasis, comme le psoriasis pustuleux et le psoriasis érythrodermique. Dans le psoriasis en plaques, il est surtout réservé aux formes sévères en cas d'échec ou de contre-indication au méthotrexate et à la ciclosporine.^{2,10} Ces effets indésirables sont nombreux et consistent principalement en une desquamation de la peau et des muqueuses, chute de cheveux, chéilite, ongle incarné, granulomes pyogéniques, phototoxicité, conjonctivite, atteinte hépatique et hypertriglycéridémie. De plus, l'acitrétine est fortement tératogène (voir plus loin).
- L'**aprémilast** (un immunomodulateur, voir chapitre 12.3.2.6.2. du Répertoire) est également indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère. L'expérience est encore limitée avec cette molécule et on manque de données comparatives sur son efficacité. De ce fait, la place de l'aprémilast dans le traitement systémique du psoriasis n'est pas claire.¹⁰ L'aprémilast peut constituer une alternative aux agents biologiques lorsqu'une administration sous-cutanée ou intraveineuse n'est pas envisageable.³ Le traitement est coûteux et remboursé selon le chapitre IV sous des conditions strictes, notamment en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la photothérapie, au méthotrexate et à la ciclosporine (voir Folia de février 2016). Ses effets indésirables sont principalement d'ordre digestif (nausées, diarrhées) et psychique (idées et comportements suicidaires).
- Le **fumarate de diméthyle** (Skilarence®, voir chapitre 12.3.2.4.2.) peut aussi être utilisé dans le psoriasis modéré à sévère de l'adulte mais sa place n'est pas claire vu l'expérience encore très limitée et le manque de données d'études sur son efficacité à long terme et comparée aux autres traitements (voir Informations Récentes novembre 2018).¹¹ Ses effets indésirables consistent en une sensibilité accrue aux infections, bouffées vasomotrices, troubles gastro-intestinaux, réactions cutanées, lymphopénie, troubles rénaux et une augmentation des enzymes hépatiques.
- Les corticostéroïdes par voie systémique n'ont pas de place dans le traitement du psoriasis.

Agents biologiques

Les agents biologiques sont indiqués dans le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis et lorsque les molécules administrées par voie orale ne sont pas suffisamment efficaces, sont mal supportées ou contre-indiquées. Les agents biologiques ayant pour indication le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère sont :

- L'**étanercept**, l'**adalimumab**, le **certolizumab** et l'**infliximab**: des inhibiteurs du TNF.
- L'**ustékinumab**, le **sécukinumab**, l'**ixékizumab**, le **brodalumab**, le **guselkumab** et le **risankizumab**: des anticorps monoclonaux ayant pour cible différentes interleukines.

L'efficacité de ces agents biologiques a été prouvée.³ Les nouvelles recommandations françaises¹⁰ et britanniques¹² (2019 et 2017 respectivement) émettent des premiers choix de traitement parmi les agents biologiques, contrairement aux recommandations de l'*American Academy of Dermatology* (2019).¹³

Les recommandations françaises positionnent l'adalimumab et l'ustékinumab comme agents biologiques de premiers choix.¹⁰ Les recommandations britanniques recommandent l'ustékinumab comme premier choix et l'adalimumab lorsque le psoriasis est associé à de l'arthrite psoriasique.¹² Les auteurs des recommandations américaines¹³ n'émettent pas de premier choix et estiment qu'il faudrait identifier des biomarqueurs qui permettraient de prédire quelle est la molécule la plus appropriée pour un patient en particulier. Des données indiquent une efficacité supérieure du risankizumab à celle de l'adalimumab et l'ustékinumab, mais son recul d'utilisation n'est pas encore suffisant et on manque de données sur son innocuité à long terme [voir Folia de septembre 2019].

Le CBIP ne reprend pas ces premiers choix de traitement car est d'avis que, malgré quelques études prometteuses, de plus amples études comparant leurs efficacités et un plus long recul d'utilisation sont nécessaires pour faire ces choix. Il convient de faire attention aux effets indésirables de ces molécules, à savoir des réactions allergiques pouvant être graves, de l'urticaire, des réactions au site d'injection et une sensibilité accrue aux infections. Un risque d'apparition d'affections malignes ne peut être exclu [voir Répertoire chapitres 12.3.2.1. et 12.3.2.2.]. De plus, il faut tenir compte du coût élevé de ces traitements.

Traitement du psoriasis en plaques pendant la grossesse et la période d'allaitement⁹⁻¹⁴

Le traitement du psoriasis pendant la grossesse et la période d'allaitement nécessite l'avis d'un spécialiste.

- Les **émollients** occupent, certainement pendant la grossesse, une place importante en tant que traitement de fond.
- Les **corticostéroïdes locaux** peuvent être utilisés pendant la grossesse. Il n'y a pas d'indice de tératogénicité lors de l'application locale de corticostéroïdes chez la femme enceinte. On utilisera de préférence des préparations peu ou moyennement puissantes (voir chapitres 15.2.4. et 15.2.3. du Répertoire) et une durée de traitement la plus courte possible. L'application de corticostéroïdes plus puissants, surtout pendant une période prolongée, sur des surfaces étendues, sur une peau irritée ou sous occlusion, est associée à un risque d'absorption systémique et donc à un risque d'apparition d'une insuffisance surrénalienne chez le fœtus et le nouveau-né, et à un risque possible de retard de croissance intra-utérine. Pendant la période d'allaitement, les mêmes mesures sont d'application pour éviter le risque d'effets indésirables systémiques chez l'enfant allaité.
- Les **analogues de la vitamine D** paraissent sûrs pendant la grossesse et la période d'allaitement, vu leur absorption systémique très limitée. Les études chez l'animal sont rassurantes mais on manque de données chez le fœtus humain et sur l'excrétion dans le lait maternel.
- Les **préparations à base de goudron** ne sont pas à recommander pendant la grossesse et la période d'allaitement, au vu des effets indésirables et du manque de recul sur l'innocuité de ces préparations.
- La **PUVA-thérapie** est contre-indiquée pendant la grossesse en raison des propriétés mutagènes et carcinogènes de ce traitement. L'allaitement doit être interrompu pendant les 24 heures suivant la prise de méthoxsalène. Aucune information n'a été trouvée concernant le traitement par des **rayons UVB**.
- Le **méthotrexate** est contre-indiqué pendant la grossesse, même à faibles doses, car est tératogène. Une méthode de contraception efficace est recommandée pendant toute la durée du traitement, ainsi que pendant au moins 3 mois après la fin du traitement, tant chez l'homme que chez la femme (voir chapitre 13.2.1. du Répertoire). Pendant l'allaitement, le méthotrexate est également contre-indiqué, même à faibles doses, en raison du risque d'effets indésirables chez l'enfant allaité.
- La **ciclosporine** n'est pas tératogène chez l'animal. Les données concernant son innocuité chez la femme enceinte et allaitante sont limitées mais il n'y a pas d'indice d'un effet tératogène ou embryotoxique.
- L'**acitrétine** est hautement tératogène et embryotoxique (voir chapitre 15.7.4. du Répertoire). L'acitrétine ne peut ni être utilisée, ni être manipulée, p. ex. dans le cadre d'une préparation magistrale, par une femme enceinte ou qui envisage une grossesse. Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace (de préférence par deux méthodes complémentaires incluant une méthode mécanique) est requise pendant toute la durée du traitement ainsi que pendant les trois ans suivant l'arrêt du traitement. L'acitrétine est également contre-indiquée pendant la période d'allaitement en raison de ses effets indésirables.
- On manque de recul sur l'utilisation de l'**aprémilast**, du **fumarate de diméthyle** et des **agents biologiques** pendant la grossesse et l'allaitement. Ces molécules ne sont donc pas à recommander. Toutefois, pour l'adalimumab, il existe une expérience, bien qu'encore limitée, avec des résultats rassurants.

Sources

- 1 Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):377-385. (doi: 10.1038/jid.2012.339).
- 2 NHG Standaarden. Psoriasis. 2014. Disponible en ligne: <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/psoriasis>
- 3 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psoriasis : assessment and management. Clinical Guideline. 2012. Online via: www.nice.org.uk/guidance/cg153
- 4 Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3). (doi: 10.1002/14651858.CD005028.pub3).
- 5 British National Formulary. Psoriasis. Consulté en ligne pour la dernière fois le 02 janvier 2018
- 6 M. Tijssen. Lokale behandeling psoriasis vulgaris. *Geneesmiddelenbulletin*. 2011 ; 73-80
- 7 Psoriasis. Formulaire de Soins aux personnes âgées. Farmaka
- 8 Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, Tucker R, Smith CH. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *British Journal of Dermatology*. 2013; 168(5):954-67. (doi: 10.1111/bjd.12276).
- 9 M. Tijssen. Systemische behandeling van psoriasis vulgaris. *Geneesmiddelenbulletin*. 2011; 121-132.
- 10 F. Amatore et al. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-sever psoriasis in adults *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2019; 33 : 464-483. (doi:10.1111/jdv.15340).
- 11 Nieuw geneesmiddel : dimethylfumaraat bij psoriasis. *Geneesmiddelen Bulletin*, 2019. Consulté en ligne <https://www.ge-bu.nl/artikel/nieuw-geneesmiddel-dimethylfumaraat-bij-psoriasis?query=psoriasis>

- 12** C.H. Smith et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017 . British Journal of Dermatology, 2017 ; 177 : 628–636. DOI 10.1111/bjd.15665
- 13** A. Menter et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. Journal of the American Academy of Dermatology, 2019; 80: 1029-1072
- 14** Résumés des Caractéristiques du Produit des différentes molécules
- 15** Briggs GG, Freeman RK. A Reference Guide To Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation, 10ième édition: version électronique.
- 16** Lareb:
https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC_Middelen_bij_psoriasis et
https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/#TOC_Middelen_bij_psoriasis1
- 17** LactMed : <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>.

□

Corticostéroïdes dans le mal de gorge aigu

L'effet d'une dose unique de corticostéroïdes par voie systémique dans le mal de gorge aigu a fait l'objet d'une RCT britannique, menée en première ligne¹ et d'une synthèse méthodique et méta-analyse en première et deuxième ligne². Les études étaient généralement menées avec de la dexaméthasone par voie orale. L'utilisation d'une dose unique de corticostéroïdes par voie systémique est possiblement associée à un effet symptomatique limité dans le mal de gorge aigu. Le CBIP estime pourtant que cette approche ne peut pas être encouragée. En effet, l'effet sur les symptômes est limité et on n'observe aucun effet sur des critères d'évaluation tels que l'absence au travail. Il n'y a pas suffisamment de preuves que l'administration de corticostéroïdes diminue la consommation d'antibiotiques. Bien que, dans les études, l'administration d'une dose unique de corticostéroïdes par voie systémique n'était pas associée à des effets indésirables importants, la prudence reste néanmoins de mise, en particulier chez les patients âgés qui ont été exclus des études.

Dans une étude randomisée récente, en double aveugle et contrôlée par placebo (RCT), menée en première ligne en Angleterre et publiée dans le *JAMA*¹, l'efficacité des corticostéroïdes par voie orale a été évaluée dans le mal de gorge aigu (défini dans l'étude par des symptômes aigus de mal de gorge et une déglutition douloureuse depuis 7 jours maximum). L'étude peut être extrapolée à la pratique clinique de première ligne parce qu'elle a été menée en première ligne et chez des patients dont on considérait qu'ils n'avaient pas un besoin immédiat d'antibiotiques.

Après l'administration d'une dose unique de 10 mg de dexaméthasone par voie orale, les maux de gorge avaient disparu, après 24 heures, chez 22,6% des patients dans le groupe traité par dexaméthasone, contre 17,7% des patients dans le groupe placebo (différence non significative). Après 48 heures, cette différence était par contre significative: 35,4% dans le groupe traité par dexaméthasone, contre 27,1% dans le groupe placebo (number needed to treat ou NNT = 12). On n'a pas observé de différence significative quant au nombre de jours d'absence au travail ou à l'école, ni en termes d'effets indésirables, entre les deux groupes.

La RCT a été menée en double aveugle auprès de 576 patients adultes qui s'étaient présentés avec un mal de gorge aigu chez leur médecin traitant (dans 43 pratiques). La fièvre n'était pas un critère d'exclusion. Les critères d'exclusion étaient entre autres:

- âge > 70 ans
- grossesse
- comorbidités qui constituaient un risque en cas de participation à l'étude, telles qu'une immunodéficience due à une infection par le VIH ou une chimiothérapie, des antécédents de troubles psychiatriques sévères (dépression, trouble bipolaire, trouble anxieux)
- utilisation récente (moins d'un mois auparavant) de corticostéroïdes inhalés
- adénotonsillectomie récente
- utilisation actuelle ou récente d'antibiotiques (moins de 14 jours auparavant)
- diagnostic alternatif clair (pneumonie p.ex.)

Environ la moitié des patients étaient traités avec une dose unique de 10 mg de dexaméthasone par voie orale; l'autre moitié recevait un placebo. Aucune antibiothérapie n'était instaurée, mais le médecin traitant pouvait à sa propre initiative rédiger une prescription différée d'antibiotiques que le patient pouvait utiliser si les symptômes ne s'amélioraient pas dans les 48 heures.

L'évaluation des symptômes reposait sur la présence ou l'absence de mal de gorge après 24 et 48 heures. Des sous-groupes de patients ont été constitués en fonction de l'utilisation d'une prescription différée.

On n'a pas observé de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la disparition totale des symptômes dans les 24 heures (critère d'évaluation primaire; RR 1,25 ; IC à 95% 0,92 à 1,78). On a par contre observé une différence significative entre les deux groupes après 48 heures (critère d'évaluation secondaire prédéfini ; RR 1,31 ; IC à 95% 1,02 à 1,68, number needed to treat ou NNT=12). Cette différence observée après 48 heures restait également significative dans le sous-groupe de patients qui n'avaient pas encore pris d'antibiotiques endéans les 48 heures (RR 1,37 ; IC à 95% 1,01 à 1,87).

Cette étude était également incluse dans une synthèse méthodique et méta-analyse de RCT portant sur les corticostéroïdes dans le mal de gorge aigu ², publiées dans le *BMJ*. Les résultats de cette méta-analyse sont moins extrapolables à la pratique clinique de première ligne, la plupart des études ayant été menées dans des services d'urgence.

Cette méta-analyse incluait 10 études, menées chez des adultes et des enfants (n=1426). Dans 8 études, les patients avaient été recrutés dans des services d'urgence, et 2 études incluaient des patients de première ligne (dont l'étude précitée provenant du *JAMA*¹). Le corticostéroïde utilisé était généralement de la dexaméthasone en une dose unique par voie orale (maximum 10 mg) ; quelques études ont utilisé d'autres corticostéroïdes par voie orale (prednisone) ou en injection intramusculaire (dexaméthasone ou bétaméthasone). Sur les 8 études menées dans un service d'urgence, 5 études ont appliqué une antibiothérapie systématique dès le début.

Il ressort des résultats de la méta-analyse que, chez les patients traités par une dose unique de corticostéroïdes, une amélioration était observée en moyenne 4,8 heures (IC à 95% 1,9 à 7,8) plus tôt et que leurs maux de gorge duraient en moyenne 11,1 heures (IC à 95% 0,4 à 21,8) moins longtemps. 24 heures après le traitement par corticostéroïdes, on observait une diminution de la douleur de - 1,3 points en moyenne (IC à 95% -0,7 à -1,9) sur une échelle visuelle analogique de la douleur allant de 0 à 10 points. Selon les auteurs de cette méta-analyse, il n'est pas certain que l'administration d'un corticostéroïde soit susceptible d'entraîner une diminution de la consommation d'antibiotiques : ceci n'a été mesuré que dans une seule étude, ayant relevé un effet positif non significatif (RR 0,83; IC à 95% 0,61 à 1,13).

Commentaire du CBIP

L'utilisation d'une dose unique de corticostéroïdes par voie systémique pourrait avoir un effet symptomatique limité dans le mal de gorge aigu mais ne peut pas être encouragée. L'effet sur les symptômes est limité (soulagement du mal de gorge environ 5 heures plus tôt, diminution d'une demi-journée des maux de gorge, diminution d'1 point sur une échelle analogique de la douleur de 10 points), et on n'observe aucun effet sur des critères d'évaluation tels que l'absence au travail. Il n'y a pas suffisamment de preuves pour affirmer que l'administration de corticostéroïdes diminue la consommation d'antibiotiques. On ne dispose pas encore d'études comparatives directes entre l'utilisation de corticostéroïdes et d'autres médicaments tels que les antibiotiques (qui sont en fait rarement indiqués dans ce cas-là), les AINS et le paracétamol dans le mal de gorge aigu.³

Dans une maladie spontanément résolutive telle que le mal de gorge, les risques en termes d'effets indésirables et les contre-indications des corticostéroïdes doivent faire l'objet d'une évaluation rigoureuse. Une dose unique de corticostéroïdes n'était pas associée à des effets indésirables importants dans les études, mais les patients âgés ont été exclus. Dans la RCT anglaise p.ex., l'âge médian était de 33,7 ans, et les patients âgés (> 70 ans) étaient exclus.

Sources spécifiques

- 1 Hayward, Hay et al. Effect of Oral Dexamethasone Without Immediate Antibiotics vs Placebo on Acute Sore Throat in Adults A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(15):1535-1543. doi:10.1001/jama.2017.3417
- 2 Sadeghirad B, Siemieniuk RAC et al. Corticosteroids for treatment of sore throat: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2017 Sep 20;358:j3887. doi: 10.1136/bmj.j3887
- 3 Chessman AW. ACP Journal Club Guideline: Experts recommend a single dose of oral steroids for pain relief in acute sore throat. *AIM*. 2018;168 (2) JC2 doi: 10.7326/ACPJC-2018-168-2-002

Bon à savoir

Directive révisée de l'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) concernant l'hypertension : quelques aspects d'un point de vue clinique

[Déjà paru dans la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web le 19/02/18]

En novembre 2017, American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) ont publié une directive révisée concernant l'hypertension (HTA).¹ Cette directive élargit la définition de "l'hypertension" et recommande d'instaurer immédiatement un traitement médicamenteux, chez les patients à haut risque cardio-vasculaire, à partir d'une tension systolique de 130 mmHg ou diastolique de 80 mmHg, et chez les autres patients, à partir d'une tension systolique de 140 mmHg ou diastolique de 90 mmHg. Les cibles tensionnelles sont en outre abaissées à < 130 mmHg pour la systolique et < 80 mmHg pour la diastolique.

La rédaction du CBIP a examiné la directive et les commentaires formulés à ce sujet, et soutient l'avis des auteurs du récent *Perspective* publié dans *The New England Journal of Medicine* qui estiment que l'application de directives ne doit pas faire oublier le patient individuel, et que certains éléments de cette directive HTA révisée ne sont pas suffisamment étayés. Ainsi, les données actuelles ne sont pas suffisantes pour prédire que l'augmentation du nombre de patients qui devraient être traités selon les nouveaux critères se traduirait par un bénéfice proportionnel en termes de santé.

Dans le communiqué "Bon à savoir" du 5 janvier 2018 nous avons abordé les principales modifications de la directive HTA révisée de l'ACC/AHA¹. Notre rédaction a constaté par après qu'un "Perspective"² avait été récemment publié dans *The New England Journal of Medicine* dans lequel certains points épineux de la directive révisée de l'ACC/AHA étaient décrits de manière claire, et placés dans une bonne perspective clinique. Nous avons donc jugé utile de revenir sur ce sujet.

Principales modifications de la directive HTA révisée de l'ACC/AHA

– La définition de l'hypertension est élargie.

Une tension systolique située entre 130 et 139 mm Hg ou une tension diastolique entre 80 et 89 mm Hg est définie comme une "hypertension de grade 1" (auparavant appelée "préhypertension"). Dès que la tension systolique est égale ou supérieure à 140 mm Hg ou que la tension diastolique est égale ou supérieure à 90 mmHg, on parle d'une "hypertension de grade 2" (auparavant "hypertension" à partir de valeurs supérieures à 140/90 mmHg).

- Définitions selon la directive HTA révisée de l'ACC/AHA

Catégorie des valeurs de tension	Valeur systolique		Valeur diastolique
Normales	< 120 mmHg	et	< 80 mmHg
Accrues	120-129 mmHg	et	< 80 mmHg
Hypertension de grade 1	130-139 mmHg	ou	80-89 mmHg
Hypertension de grade 2	≥ 140 mmHg	ou	≥ 90 mmHg

- On souligne que ces chiffres doivent être la moyenne d'au moins deux mesures, faites au moins à deux occasions. On insiste également davantage sur la mesure de la tension en dehors du cabinet *out-of-office* notamment afin de mieux dépister l'hypertension par "effet blouse blanche" et l'hypertension masquée.

– Le risque cardio-vasculaire est pris en compte dans la décision d'instaurer un traitement médicamenteux, et un traitement médicamenteux est plus vite instauré.

On recommande d'instaurer immédiatement un traitement médicamenteux (outre l'adaptation du mode de vie) dans les cas suivants.

- **Désormais** en cas d'hypertension de grade 1 (c.-à-d. systolique de 130-139 mmHg ou diastolique de 80-89 mmHg): seulement chez les patients à haut risque cardio-vasculaire, à savoir les patients présentant une pathologie cardio-vasculaire cliniquement apparente ou un risque cardio-vasculaire à 10 ans estimé ≥ 10% selon le score ASCVD. Les patients diabétiques et les insuffisants rénaux chroniques sont systématiquement considérés comme des patients à haut risque cardio-vasculaire.
Auparavant en cas de tension systolique entre 130-139 mmHg ou de tension diastolique entre 80-89 mmHg, on se contentait de recommander une adaptation du mode de vie, même chez les patients à haut risque cardio-vasculaire.
- **Désormais** en cas d'hypertension de grade 2 (c.-à-d. systolique ≥ 140 mmHg ou diastolique ≥ 90 mmHg): chez tous les patients.
Auparavant chez les patients présentant un faible risque cardio-vasculaire et une tension systolique ≥ 140 mmHg ou diastolique

≥ 90 mmHg, on se limitait, dans un premier temps, à recommander une adaptation du mode de vie.

Ces recommandations s'appliquent à tous les âges.

– Les objectifs tensionnels du traitement sont abaissés.

Désormais des cibles tensionnelles < 130 mmHg pour la systolique et < 80 mmHg pour la diastolique sont recommandées. Ceci vaut particulièrement pour les patients à haut risque cardio-vasculaire, mais les auteurs estiment que même chez les autres patients, ces valeurs cibles semblent justifiées.

Auparavant des objectifs tensionnels < 140/90 mmHg étaient avancés.

Quelques commentaires à propos de la directive HTA révisée de l'ACC/AHA

Quelques commentaires et critiques ont été publiés au sujet de la directive HTA révisée de l'ACC/AHA²⁻⁶. Des calculs révèlent que l'application de la directive révisée signifierait une forte augmentation du nombre de patients diagnostiqués "hypertendus" (46% de la population adulte aux Etats-Unis, par rapport à 32% auparavant) et entrant en ligne de compte pour un traitement médicamenteux. L'*American Academy of Family Physicians* a décidé de ne pas corroborer la directive HTA révisée de l'ACC/AHA dans ses avis.⁵ En particulier les auteurs d'un *Perspective* récemment publié dans *The New England Journal of Medicine*² décrivent bien quelques aspects épineux de la directive révisée de l'ACC/AHA, en les plaçant dans une bonne perspective clinique.

- Le risque existe que certains patients, en raison d'un manque de temps lors des consultations (p.ex. pas suffisamment de temps pour mettre d'abord les patients à l'aise et effectuer trois mesures), seront classés à tort dans la catégorie de l'hypertension de grade 1, et qu'en ne prêtant pas suffisamment attention au risque cardio-vasculaire individuel, un traitement médicamenteux sera trop vite prescrit. Un traitement médicamenteux est peut-être plus rapidement réalisé que l'objectif d'adapter son mode de vie, mais chez les patients dont le risque absolu d'accidents cardio-vasculaires est faible, le traitement médicamenteux présentera peu de bénéfices, au prix d'effets indésirables.
- On peut s'interroger sur la pertinence d'utiliser 10% comme valeur seuil pour le risque cardio-vasculaire à 10 ans. En effet, cette valeur seuil n'est pas étayée par des preuves. Les auteurs du *Perspective* pensent qu'une plus grande différenciation est peut-être nécessaire et qu'il conviendrait plutôt d'utiliser un seuil de 15% pour plus de conformité avec les résultats des études cliniques qui soutiennent les nouvelles cibles. Dans ce groupe de patients dont le risque cardio-vasculaire à 10 ans est ≥ 15%, les nouveaux objectifs tensionnels abaissés qui sont proposés, seraient davantage justifiés. On doute par ailleurs que ces objectifs tensionnels abaissés puissent être atteints chez un grand nombre de patients, en particulier chez les personnes âgées présentant une rigidité artérielle. Il convient en effet de se demander si le suivi éventuellement meilleur d'un avis universel mais peu étayé, vaut mieux que le suivi éventuellement moins bon d'un avis mieux étayé mais adapté à un certain nombre de facteurs individuels.
- On se demande si la disparition de bêta-bloquants comme traitement antihypertenseur de première ligne chez certains groupes de patients est justifiée. Le fait de ne pas avoir pu démontrer de diminution de la mortalité, dans les études sur l'hypertension menées avec des bêta-bloquants, pourrait s'expliquer par le choix inadéquat du bêta-bloquant (aténolol une fois par jour). Les auteurs du *Perspective* estiment donc qu'une prise en charge adaptée à l'individu mérite une place dans le choix d'un antihypertenseur.
- On doute que la restriction en sel recommandée dans la directive (moins de 1.500 mg/jour) en cas d'hypertension de grade 1 soit réellement en mesure de diminuer le risque cardio-vasculaire, étant peu étayée. Selon les auteurs du *Perspective*, une prise de sodium ne dépassant pas 2.300 à 2.400 mg/jour est en revanche bien étayée, et une restriction plus importante ne rajoute que peu à l'effet sur la tension.

La rédaction du CBIP soutient l'avis des auteurs du *Perspective* selon lequel l'application de directives ne doit pas faire oublier le patient individuel, et que certains éléments de la directive HTA révisée ne sont pas suffisamment étayés. Ainsi, les données actuelles ne sont pas suffisantes pour prédire que l'augmentation du nombre de patients qui devraient être traités selon les nouveaux critères se traduirait par un bénéfice proportionnel en termes de santé. En 2018, une révision de la directive HTA de l'*European Society of Cardiology* sera publiée, suite à laquelle nous reviendrons plus en détail sur la prise en charge de l'hypertension.

Sources spécifiques

1 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Via <http://hyper.ahajournals.org/content/guidelines2017>

2 Bakris G. en Sorrentino M. Perspective. Redefining hypertension – assessing the new blood-pressure guidelines. *New Engl J Med* (online op 17/01/2018; doi:10.1056/NEJMp1716193)

3 Ioannidis JPA. Viewpoint. Diagnosis and treatment of hypertension in the 2017 ACC/AHA Guidelines and in the real world. *JAMA*, published online 14/12/2017 (doi:10.1001/jama.2017.19672)

4 Greenland P. Viewpoint. Cardiovascular guideline scepticism vs lifestyle realism? JAMA, published online 14/12/2017 (doi:10.1001/jama.2017.19675)

5 Greenland P. en Peterson E. Editorial. The new 2017 ACC/AHA guidelines "Up the pressure" on diagnosis and treatment of hypertension. JAMA 2017;318:2083-4 (doi:10.1001/jama.2017.18605)

6 <https://www.aafp.org/news/health-of-the-public/20171212notendorseaha-accgdlne.html>

7 Bakris G. en Sorrentino M. Perspective. Redefining hypertension – assessing the new blood-pressure guidelines. New Engl J Med (online op 17/01/2018; doi:10.1056/NEJMp1716193)

Informations récentes février 2018

Nouveautés en médecine spécialisée

- nonacog gamma
- sarilumab

Nouveautés en oncologie

- olaratumab

Suppressions

- barnidipine et nitrendipine
- oxacilline
- vaccin combiné hépatite A + fièvre typhoïde
- capsaïcine à faible concentration

Autres modifications

- remboursement de la benzylpénicilline

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

Nouveautés en médecine spécialisée

nonacog gamma

Le nonacog gamma (**Rixubis**▼; chapitre 2.2.1.) est un analogue biosynthétique du facteur de coagulation IX à longue durée d'action qui a pour indication le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B. Les principaux effets indésirables rapportés avec le nonacog gamma consistent en des réactions d'hypersensibilité, de la dysgueusie, des douleurs au niveau des extrémités. On ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres préparations du facteur IX, et il n'est donc pas prouvé que le nonacog gamma apporte une plus-value clinique par rapport aux autres facteurs de coagulation IX disponibles. Le coût est de €308 pour un flacon de 500 UI (par rapport à environ €250 pour un flacon de 500 UI pour les préparations à partir de plasma humain).¹

sarilumab

Le sarilumab (**Kevzara**▼; chapitre 12.3.2.25.) est un anticorps monoclonal humain contre le récepteur de l'interleukine-6, tout comme le tocilizumab (voir chapitre 12.3.2.18). Comme ce dernier, le sarilumab a pour indication le traitement de certaines formes de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère, en association au méthotrexate ou en monothérapie en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance au méthotrexate (ou à d'autres inducteurs de rémission). Les principaux effets indésirables du sarilumab sont comparables à ceux du tocilizumab et consistent en une sensibilité accrue aux infections, des troubles hématologiques, des troubles hépatiques, des troubles gastro-intestinaux avec risque de perforation gastro-intestinale sur diverticulite, une hyperlipidémie et des réactions liées à la perfusion. Dans les études cliniques, l'association méthotrexate + sarilumab est apparue plus efficace sur les symptômes (amélioration de minimum 20% sur l'échelle ACR) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ne répondant pas à l'association méthotrexate + inhibiteur du TNF. En monothérapie chez des patients ne répondant pas ou intolérants au méthotrexate, le sarilumab est apparu plus efficace que l'inhibiteur du TNF adalimumab sur le score d'activité de la maladie DAS-28 (différence d'environ un point sur une échelle de 10). On ne dispose pas d'études comparatives avec les autres inhibiteurs du TNF, le tocilizumab ou les inhibiteurs des Janus kinase baricitinib et tofacitinib [voir Folia décembre 2017 resp. novembre 2017]. La place du sarilumab dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde ne paraît donc pas encore claire. Le coût pour un mois de traitement par le sarilumab est comparable à celui du tocilizumab (€1018). Le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde repose avant tout sur les inducteurs de rémission classiques, et les agents biologiques ne sont à envisager que lorsque les inducteurs de rémission classiques n'apportent pas une réponse suffisante (voir chapitre 9.2. dans le Répertoire).²

Nouveautés en oncologie

olaratumab

L'olaratumab (**Lartruvo**▼; chapitre 13.6.) est un anticorps monoclonal humain contre le récepteur du facteur de croissance PDGFR- α . Il est indiqué, en association avec la doxorubicine, dans le traitement de certains sarcomes des tissus mous. Les principaux effets indésirables de l'olaratumab consistent en réactions liées à la perfusion, troubles hématologiques, douleurs musculo-squelettiques,

mucite, troubles gastro-intestinaux. Ce médicament a été autorisé par l'EMA sous « *conditional approval* », c.-à-d. sur base de données limitées et sous réserve d'une évaluation annuelle par l'EMA des nouvelles données concernant son efficacité et son innocuité. Le coût est de €1286 pour un flacon de 500 mg. Il s'agit d'un médicament orphelin.³

Suppressions

barnidipine et nitrendipine

Les spécialités **Vasexten®** (à base de barnidipine) et **Baypress®** (à base de nitrendipine), des dihydropyridines (chapitre 1.6.1.) utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle, sont retirées du marché. Il n'y a plus de spécialités à base de ces principes actifs sur le marché.

oxacilline

La spécialité **Penstapho®** à base d'oxacilline (chapitre 11.1.1.2.) est retirée du marché. L'oxacilline était utilisée pour le traitement empirique des infections cutanées souvent dues à des staphylocoques producteurs de pénicillinases et des streptocoques sensibles à la pénicilline. La flucloxacilline est une alternative.

vaccin combiné contre l'hépatite A et la fièvre typhoïde

Le vaccin combiné contre l'hépatite A et la fièvre typhoïde **Hepatyrix®** (chapitre 12.1.3.10.) est retiré du marché. Ce vaccin combiné n'était pas plus efficace que les deux vaccins monovalents et ne permettait pas une vaccination complète contre l'hépatite A. L'administration des deux vaccins monovalents est une alternative.

capsaïcine à faible concentration

La spécialité **Hansamedic Emplâtre chauffant®** (chapitre 15.12.) à base de capsaïcine à faible concentration est retirée du marché. Ces emplâtres faiblement dosés en capsaïcine étaient utilisés dans le traitement de douleurs musculaires. Les emplâtres de capsaïcine à concentration élevée (Qutenza®) utilisés dans les douleurs neuropathiques sont toujours disponibles. L'efficacité de la capsaïcine dans les douleurs neuropathiques n'est pas clairement démontrée, et elle expose à des effets indésirables tels que des réactions au site d'application, des douleurs et un risque de troubles neurologiques à long terme.⁴ [Voir aussi la Fiche de transparence : douleurs neuropathiques]

Autres modifications

remboursement de la benzylpénicilline.

Depuis le 1er janvier 2018, la spécialité à base de benzylpénicilline injectable 1.200.000 UI **Penadur®** est entièrement remboursée (catégorie a) pour les patients infectés par la syphilis et pour leur partenaire sexuel. Le remboursement de maximum 6 injections par an est accordé par le médecin-conseil sur base d'une demande préalable (Chapitre IV § 9050000 avec contrôle a priori), et le médecin conserve les résultats du test VDRL, TPHA ou RPR dans le dossier médical du patient.

Penadur® est indisponible pour une durée indéterminée. Il n'y a pas de problème d'approvisionnement car une alternative importée de l'étranger (Extencilline®, France; pour consulter le RCP, voir <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) est mise à disposition par la firme aussi longtemps que nécessaire (*texte adapté le 11/05/20*).

Sources spécifiques

1 European public assessment report Rixubis®: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003771/human_med_001830.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

[curl=pages/medicines/human/medicines/003771/human_med_001830.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003771/WC500182068.pdf) met assessment report: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003771/WC500182068.pdf

2 European public assessment report Kevzara®: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004254/human_med_002114.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

[curl=pages/medicines/human/medicines/004254/human_med_002114.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004254/WC500230070.pdf) met assessment report: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004254/WC500230070.pdf; Sarilumab, een nieuwe IL-6blokker bij reuma- een stap vooruit ? Pharma Selecta 2017;33:89-92; Sarilumab (Kevzara) for rheumatoid arthritis. The Medical Letter 2017;59 (issue 1527)

3 European public assessment report Lartruvo®: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004216/human_med_002036.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

[curl=pages/medicines/human/medicines/004216/human_med_002036.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004216/WC500216871.pdf), met assessment report: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004216/WC500216871.pdf; Olaratumab (Lartruvo) for soft-tissue sarcoma. The Medical Letter 2017;59 (issue 1527)

4 Capsaïcine (Qutenza®). Douleurs neuropathiques ne pas jouer avec le feu. La Revue Prescrire 2010 ; 30 :250-3 ; Capsaïcine (Qutenza®) et douleurs neuropathiques

diabétiques. La Revue Prescrire 2016 ; 36 :734-6

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Probiotiques contenant *Saccharomyces boulardii* (le médicament Enterol® et divers compléments alimentaires): désormais contre-indiqués chez les patients gravement malades et les patients immunodéprimés

[Déjà paru dans la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web le 23/01/18]

Les probiotiques contenant *Saccharomyces boulardii* (le médicament Enterol® et divers compléments alimentaires) sont désormais contre-indiqués chez les patients malades dans un état critique et chez les patients immunodéprimés. Cette nouvelle contre-indication fait suite à l'analyse, au niveau européen, des rapports de cas d'infection systémique à *S. boulardii* chez de tels patients, parfois accompagnée d'une fongémie potentiellement fatale. La nouvelle contre-indication est plus large que celle mentionnée actuellement dans le RCP de Enterol® (contre-indication limitée aux patients porteurs d'un cathéter veineux central).

Lire plus sur

https://www.afmps.be/fr/news/flash_vig_news_saccharomyces_boulardii_en_belgique_enterolr_risque_de_fongemie_et_contre et www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/11/WC500239285.pdf (terme de recherche: "Saccharomyces").

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.